

UNIVERSITÉ DE GENÈVE

Laboratoire d'Anatomie Normale

FACULTÉ DE MÉDECINE

Professeur D^r J.-A. WEBER

THÈSE N° 1278.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES TUMEURS MÉLANIQUES

THÈSE

PRÉSENTÉE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE
DE L'UNIVERSITÉ DE GENÈVE

POUR L'OBTENTION DU GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Frédéric ROULET
DE NEUCHÂTEL (SUISSE)

MASSON ET C^{ie}, ÉDITEURS
LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
120, Boulevard Saint-Germain, PARIS (VI^e)

1929

UNIVERSITÉ DE GENÈVE

Laboratoire d'Anatomie Normale

FACULTÉ DE MÉDECINE

Professeur D^r J.-A. WEBER

THÈSE N° 1278.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DES
TUMEURS MÉLANIQUES

THÈSE

PRÉSENTÉE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE
DE L'UNIVERSITÉ DE GENÈVE

POUR L'OBTENTION DU GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Frédéric ROULET

DE NEUCHÂTEL (SUISSE)

MASSON ET C^{ie}, ÉDITEURS
LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
120, Boulevard Saint-Germain, PARIS (VI^e)

1929

La Faculté de Médecine, sur le préavis favorable de M. le Professeur D^r J.-A. Weber, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 23 avril 1929.

*Le Doyen,
D^r M. ROCH.*

(Extrait des Annales d'Anatomie pathologique médico-chirurgicale, t. VI, 1929.)

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES TUMEURS MÉLANIQUES

par

Frédéric ROULET

INTRODUCTION

L'étude des mélanomes paraît être encore, en raison de la complexité des éléments néoplasiques qui caractérisent ces tumeurs, le sujet de discussions infinies, aussi bien entre dermatologistes qu'entre anatomo-pathologistes. Cette question englobe, en effet, des problèmes d'embryologie tel que celui de l'origine du pigment mélanique lors du développement, de physiologie, d'histologie (puisque, actuellement encore, les auteurs ne s'accordent pas sur les relations entre derme et épiderme), de pathologie générale et spéciale. Enfin cette étude touche aussi au vaste chapitre de la métaplasie, à celui plus considérable encore de la néoplasie, puisqu'on y voit une confirmation de la théorie de Cohnheim; elle reste un terrain favorable à l'étude de la différenciation entre carcinome et sarcome.

C'est particulièrement ce dernier point qui fera l'objet de ce travail, entrepris à l'Institut pathologique de Saint-Gall, à l'instigation de M. le professeur K. Helly, que nous sommes heureux de pouvoir remercier ici pour la bienveillante attention qu'il a porté à nos recherches et pour ses précieux conseils. Qu'il nous soit permis de dire aussi à M. le professeur J.-A. Weber notre grande reconnaissance pour l'intérêt constant qu'il nous a témoigné au cours de nos études. Enfin nous exprimons nos remerciements à M. le professeur C. Du Bois, dont les excellents avis nous ont été plus d'une fois précieux.

I. — HISTORIQUE

A. — *Nævi* et cellules *næviques*.

Trois théories expliquent leur origine :

1° LES CELLULES *NÆVIQUES* DÉRIVENT DU MÉSODERMÉ.

a) *De l'endothélium et du périthélium des vaisseaux sanguins* pour

Demiéville, Pick, Jadassohn, Löwenbach et Stoeckenius. Boström généralisa cette idée: toute néoplasie, pour lui, dériverait de l'endothélium ou du périthélium des capillaires sanguins.

b) *De l'endothélium des vaisseaux lymphatiques* pour von Recklinghausen (lymphangiofibromes), Green, Bauer, Lubarsch (1895), Heinz, Lucioni, Johnston.

c) *Des jeunes cellules conjonctives* pour Virchow, Respighi, Pini, Riecke, Kerl, Fischer. Ce dernier démontre l'existence de cellules næviques capables de produire du collagène, ce qui prouverait leur origine conjonctive (1922).

2° LES CELLULES NÆVIQUES DÉRIVENT DE L'ÉPIDERME.

Entrevue par Renoul dans sa thèse (1892), cette idée est connue sous le nom de *théorie de Unna*; cet auteur décrit le premier les formes de passage entre les cellules du corps muqueux et les cellules næviques dans les nævi des jeunes enfants (1893), il créa le terme de « Abtropfung », qui correspond à celui de « ségrégation » proposé par Darier (1896). La majorité des auteurs ont confirmé cette façon de voir: Kromayer nomme « desmoplasie » cette perte du caractère épithélial que subit une cellule ségrégée; cette métaplasie spéciale se traduit par la disparition des filaments d'union, le gonflement des cellules malpighiennes libérées, avec formation de nids intra-épithéliaux qui, à leur tour, « coulent » dans le derme, y constituant une infiltration plus ou moins ordonnée en amas, en travées parfois anastomosées, séparées par du tissu conjonctif et acquérant un caractère mésenchymateux.

Delbanco, Hodara, Tailhefer, Scheuber, Marchand, Gilchrist, Forster, Waelsch, Audry, Whitefield, Shaleck, Ravogli, Hermann, Larass, Judalewitch, Abesser, Krompecher, Migliorini, Frédéric, Kyrle, Dalla Favera, Pick et Berblinger ont donné raison à Unna. Enfin, en 1917, Br. Bloch fit une magistrale démonstration de cette théorie histogénétique par l'étude chimico-physiologique du pigment cutané.

Les idées émises dans les derniers travaux de Masson (1926), à la suite de l'hypothèse de Soldan (1899) sur les relations entre les nerfs cutanés et les nævi, rapprochant les cellules næviques des cellules nerveuses, s'écartent sensiblement de celles adoptées jusqu'ici, puisqu'il faudrait envisager une différenciation très poussées de la cellule nævique. Dans un nævus, selon Masson, seraient à considérer deux zones, l'une superficielle, sous-épithéliale, formée de cellules de Langerhans ségrégées, l'autre profonde dont les éléments ne sont pas d'origine épithéliale, mais dérivés des cellules de Schwann, « assimilables aux cellules de Merkel-Ranvier »; elles réalisent parfois des amas (corpuscules næviques) comparables aux corpuscules de Wagner-Meissner. Masson ne se pro-

nonce pas sur l'origine de ces éléments, envisageant deux hypothèses, l'une et l'autre admissibles. Il peut s'agir d'éléments nerveux vrais, la cellule de Langerhans représentant un élément glial émigré dans l'épiderme pendant la période embryonnaire, ou bien cet élément est d'origine ectodermique et, par contre-coup, il faut admettre que tout l'appareil tactile de la peau (cellules de Merkel-Ranvier, corpuscules de Wagner-Meissner) dérive du feuillet ectodermique. Audry, étudiant un cas d'achromie zostériforme, se rallie à l'hypothèse : cellule de Langerhans, véritable terminaison nerveuse différenciée dont la destruction ou l'absence aurait pour résultat une achromie systématisée.

3° LES CELLULES NÆVIQUES SONT DES ÉLÉMENTS SPÉCIALEMENT DIFFÉRENCIÉS.

C'est l'hypothèse uniciste de Ribbert (1887); les chromatophores et les cellules næviques sont des éléments identiques, dérivés de la même souche cellulaire mésodermique.

4° Il convient de rappeler ici la question du NÆVUS BLEU, formation spéciale dont l'histogénèse n'est pas encore établie de façon satisfaisante. Décrit par Jadassohn (1888), ce mélanome fut étudié très exactement par Tièche (1906), qui le rapproche de la tache mongolique, idée développée surtout plus tard par l'école de Zürich.

Il est constitué par un amas arrondi ou ovalaire de cellules fortement pigmentées, situé en plein chorion, émettant des prolongements périphériques plus ou moins nets. En général, le corps papillaire sus-jacent est très peu pigmenté, sans modification spéciale. Les cellules constituant l'amas dermique affectent des formes variables, fusiformes le plus souvent, arrondies et parfois polygonales, groupées en faisceaux, en bandes plus ou moins larges. Au centre du groupement se trouvent des cellules moins pigmentées dont on peut parfois suivre les prolongements protoplasmiques chargés de fines granulations pigmentaires; à la périphérie, ces granulations sont le plus souvent très denses, masquant le noyau, de sorte que la cellule apparaît comme un véritable conglomerat de masses pigmentaires arrondies. A ce niveau, les fibres collagènes et élastiques paraissent plus denses.

Les recherches ultérieures de l'école de Bloch ont montré que, comme dans la tache mongolique, les cellules du nævus bleu sont Dopa-positives; elles doivent donc être envisagées comme des mélanoblastes dermiques, comparables à ceux des vertébrés inférieurs et de quelques mammifères, mais sans aucune relation avec les chromatophores (Miescher).

B. — Pigment mélanique.

On trouvera dans les travaux de von Fürth une bibliographie très complète sur cette question et dans les publications récentes de Lindberg, Dejust, Nathan, Moncorps, Miescher et Treuherz une étude historique moderne. Qu'il nous suffise d'esquisser brièvement les principales théories.

Pour Bloch et son école, la formation de la mélanine résulte d'un processus oxydatif et fermentatif spécifique qui consiste dans l'apport à la cellule épithéliale (le mélanoblaste), par les sucres intercellulaires, la lymphe, etc., de la dioxyphénylalanine (Dopa), substance mère du pigment. La cellule, grâce à son oxydase spécifique (Dopa-oxydase), transformerait cette ou ces substances-mères (prépigment) en pigment définitif. Seules sont « mélanoblastes » les cellules contenant l'oxydase (mise en évidence par la Dopa-réaction).

Meirowsky, se basant sur ses expériences et certaines recherches de Jarisch, Rössle, Kreibich, von Szily, Königstein et Heudorfer, admet que les constituants de la mélanine sont fabriqués par la cellule elle-même; les prépigments sont des dérivés cellulaires, peut-être même nucléaires. Il s'agit vraisemblablement d'une oxydation.

Pour Lignac, l'oxydation du prépigment (dérivé ortho ou paradioxybenzolique) est bien d'ordre fermentatif, mais cet auteur n'admet pas non plus l'apport à la cellule de ces substances primitives par le sang ou la lymphe: c'est la cellule épithéliale elle-même qui désintègre les albumines.

Les produits de désintégration des albumines, considérés comme substances-mères de la mélanine, sont des acides aminés (thyrosine, phénylalanine) caractérisés par la présence du groupe pyrocatéchine dans leur molécule. Bloch et son élève Schaaf, en recherchant les stades intermédiaires entre Dopa et Dopamélanine, constatent qu'une première étape est caractérisée par la formation de quinones, une seconde par la condensation de deux ou trois molécules quinones, et une troisième par une désamination.

Les travaux de Heudorfer, Brahn, Moncorps, Laemmel mettent en doute la spécificité de la Dopa; Moncorps généralise et nomme « pyrocatéchinase » la diastase cellulaire qui désintègre les albumines pour en fabriquer de la mélanine.

C. — Tumeurs mélaniques.

1° MÉLANOMES CUTANÉS.

Virchow déjà fait remarquer la multiplicité des aspects histologiques de ces néoplasmes, décrivant leur caractère alvéolaire, trabéculaire,

leurs cellules tantôt polygonales, privées de substance intercellulaire, tantôt fusiformes, en faisceaux cloisonnés ou irrégulièrement divisés, correspondant plutôt, dans leurs formes malignes, au sarcome à cellules fusiformes. Les auteurs, selon qu'ils admettent l'origine épidermique ou mésodermique des cellules nœviques, parlent de *mélanocarcinome* ou de *mélanosarcome*. Les points à considérer pour trancher cette question ont été les suivants :

En faveur de la nature épithéliale des cellules nœviques parlent : une forme arrondie, le manque de fibrilles conjonctives entre elles (Steden), leur situation sous-épithéliale, les relations qu'elles affectent avec les cellules du corps muqueux, la prolifération épidermique au niveau du nœvus, le contenu lipoidique des cellules superficielles (Kreibich), la Dopa-réaction positive, l'augmentation des substances pyrénoides du noyau (Meirowsky). En faveur de la nature mésodermique, les auteurs ont décrit la présence de fibrilles conjonctives entre les cellules nœviques (Ribbert), l'absence de ponts protoplasmiques, la prolifération des cellules conjonctives (surtout des endothelia lymphatiques) dans le domaine du nœvus, les relations plus ou moins nettes entre les nids cellulaires et les capillaires cutanés, l'analogie entre cellules nœviques et endothélia des séreuses, la délimitation nette des nids cellulaires et la production du collagène.

Ribbert, par sa thèse du *Chromatophorome*, consacre l'unité des néoplasies mélaniques, quel que soit leur point de départ, en admettant que les cellules nœviques représentent des stades non mûrs des chromatophores, éléments complètement différenciés, Dopa-négatifs parce que l'oxydase a disparu, la fabrication du pigment arrêtée. Les recherches de Miescher s'opposent à cette conception uniciste : chromatophores et cellules nœviques sont non seulement d'origine différente, mais de fonctions pour ainsi dire inverses. Il constate que la cellule épithéliale et la cellule conjonctive se distinguent d'une façon générale par leur pouvoir phagocytaire; la cellule conjonctive seule est un phagocyte actif. Ses expériences l'amènent à la conclusion que les chromatophores (les cellules tatouées de Masson) ne sont pas des éléments spécialisés, leur pigmentation n'est que secondaire. Dans la peau humaine, ces cellules n'apparaissent qu'aux points où existe, où a existé du pigment dans l'épiderme; dans les mélanomes, ces cellules fortement pigmentées se retrouvent dans le stroma néoplasique. En outre, la Dopa-réaction est toujours négative dans les chromatophores; ils ne contiennent donc pas d'oxydase, ils n'en ont jamais contenu; il est donc inexact de dire avec Ribbert qu'elle en ait disparu.

Ainsi s'opposent les « mélanophores », simples vecteurs de pigment, et les « mélanoblastes », seuls capables de le fabriquer.

Lubarsch (1920), en critiquant la théorie du chromatophorome, accorde à Ribbert le mérite d'avoir cherché à réaliser l'unité dans le groupe polymorphe des tumeurs mélaniques. Il se rallie aux idées de Unna, admettant en particulier que les cellules à formes multiples des mélanomes peuvent dériver de l'épithélium du canal neural, dont on connaît la descendance protéiforme; il cherche à conserver l'unité des tumeurs à cellules pigmentaires, qui ne se développent qu'en des points où se trouvent des mélanoblastes ou des mélanocytes (peau, œil, méninges),

normalement ou par transplantation embryonnaire. Ces néoplasies sont des « mélanocytoblastomes » dont les points de départ les plus fréquents sont la peau et l'œil, plus rarement les méninges, affectant une forme épithéliale et une forme mésenchymateuse.

L'école française, à la suite des travaux de Darier, Masson, Bloch, Borrel, admet le terme de *nævo-cancer* ou *nævo-carcinome* créé par Unna, consacrant ainsi le caractère épithélial de la néoplasie dont la matrice habituelle, mais pas obligatoire, est un *nævus pigmentaire*. La forme mésenchymateuse, le véritable sarcome mélanique, est représenté par le « mélanome malin mésenchymateux » de Darier, dont le point de départ serait le « *nævus bleu* ».

2° MÉLANOMES OCULAIRES.

Jusqu'à ces dernières années, on admettait avec Schieck que les tumeurs de la choroïde appartenaient toutes au groupe des sarcomes. L'école française actuelle (Mawas, Redslob, tend à envisager la choroïde non pas comme une membrane d'origine purement mésodermique, mais comme formée d'éléments mésenchymateux et neuro-épithéliaux juxtaposés. Les tumeurs qui en partent seraient alors non plus seulement des sarcomes, mais encore des méningoblastomes dans le sens d'Oberling. Mawas estime même que la majorité des tumeurs choroïdiennes sont de véritables épithéliomas, partant soit directement de l'épithélium de la rétine et ne méritant donc plus le terme de « tumeurs choroïdiennes », soit des résidus embryonnaires du tissu nerveux inclus dans la choroïde. Si la tumeur envahit la choroïde, il faut admettre que la membrane élastique (*lamina vitrea*) ait été lésée, infiltrée par le néoplasme.

Wätzold décrit quelques cas de tumeurs siégeant dans la couche des gros vaisseaux, séparées de la rétine non seulement par la « *lamina vitrea* », mais aussi par la choriocapillaire; les plus petites tumeurs se composent de cellules fusiformes plus ou moins pigmentées et jamais de cellules polygonales ou rondes. Ces tumeurs seraient de véritables sarcomes. Dans de nombreux cas toutefois, où la membrane élastique est envahie et traversée par le néoplasme, le même auteur constate une disposition nettement alvéolaire qui permettrait de conclure au carcinome.

De même que les mélanomes cutanés, les tumeurs pigmentées de la choroïde ouvrent le champ à deux hypothèses : ces mélanomes dérivent-ils des mélanoblastes épithéliaux de la rétine ou se sont-ils développés aux dépens des mélanophores (chromatophores) conjonctifs qui, selon les derniers travaux de l'école de Bloch, seraient, eux aussi, des mélanoblastes, donc des cellules capables de fabriquer de la mélanine (Doparéaction positive).

Comme le fait très justement remarquer Wätzold, il n'est absolument pas prouvé que les cellules pigmentées de la choroïde soient des cellules conjonctives ; on ne peut certainement pas les considérer non plus comme des cellules épithéliales. Borst et la majorité des auteurs en font des éléments conjonctifs,

ou bien plutôt du conjonctif, spécialement différenciés. Redslob croit avoir démontré que le pigment rétinien n'a aucun rapport avec le pigment choroïdien, ce qui revient à dire, comme l'école de Zürich, que les cellules pigmentées de la choroïde sont en définitive des mélanoblastes: l'épithélium pigmenté de la rétine ne jouerait donc pas, pour la choroïde, le rôle des cellules de Langerhans.

On reste extrêmement embarrassé après avoir étudié les travaux récents touchant à cette question; en résumé, deux tendances s'opposent. Les uns (Mawas, Redslob) estiment que la majorité des mélanomes oculaires sont des carcinomes dérivant de l'épithélium pigmenté de la rétine ou des résidus ectodermiques embryonnaires de la choroïde. Les autres, à la suite des recherches de Schieck, Fuchs, Wolfrum, Gilbert, voient la forme sarcomateuse dans la plupart des cas. Gilbert, entre autres, conclut de l'étude de soixante cas que ces néoplasmes se forment bien aux dépens des cellules choroïdiennes, qu'il appelle « chromatophores », les différentes formes cellulaires observées (cellules rondes, fusiformes, polygonales) correspondant à une maturité plus ou moins grande de la cellule néoplasique. Alors que beaucoup de sarcomes sont constitués dans toute leur masse par des cellules du même type, il en existe d'autres, à types cellulaires et structure différents : ces types peuvent proliférer parallèlement ou bien l'un des deux prédominer ; dans ce dernier cas, la prolifération plus accentuée de l'une des espèces cellulaires détermine des structures comparables à celles liant un parenchyme à son stroma, les cellules les plus actives réalisant le parenchyme, les autres le stroma fictif (Wätzold).

3° MÉLANOMES PRIMITIFS D'AUTRES ORGANES.

Des tumeurs mélaniques ont été décrites dans divers organes : œsophage (Baur, Joliat); duodénum (Duval); intestin grêle (Kaufmann); gros intestin et anus (Charlier et Bonnet, Martini, Muscatello); parotide, (Delaini, Rodriguez, Rémy, Thiriar, Schiller); foie (Nazari); vésicule biliaire (Wieting et Hamdi); thyroïde (Fraenkel, Kreglinger); surrénales (Davidsohn, Molnar, Tuczeck, Schmidt, Goldzieher); ovaire (Bab, Winternitz, Markus, Vogt, Herzog, Nowak); ganglions lymphatiques (Martini); urètre (Albrecht); méninges molles (Sternberg, Omodei-Zorini, Pol) et moelle osseuse (Rindfleisch et Harris).

Plusieurs de ces cas ont été vivement discutés. Il semble, à lire les polémiques qu'ont soulevées leur publication, que pour beaucoup d'entre eux un point de départ cutané ou oculaire ait passé inaperçu : ainsi dans les deux cas de mélanomes thyroïdiens.

On trouvera dans le travail de Omodei-Zorini une discussion très exacte et la

littérature des mélanomes méningés; leur point de départ paraît être les cellules pigmentées des méninges, que l'on rencontre normalement le long des vaisseaux de la pie-mère, dérivés atypiques du neuro-épithélium. Ces néoplasies méningées sont souvent liées à une mélanose généralisée, accompagnée de nævi géants et de neurofibromatose (cas de Berblinger, par exemple); cet auteur admet une modification de l'appareil pigmentaire fœtal — ce que les auteurs français modernes nomment le « réseau tropho-mélanique » — dont l'origine remonte aux périodes primitives du développement embryonnaire; les mélanomes, pour lui, dérivent d'un seul feuillet, l'ectoderme, dont les éléments seuls jouissent de propriétés pigmento-formatrices.

II. — CAS PERSONNELS

Nous avons étudié vingt-six cas de tumeurs mélaniques malignes, dont neuf autopsies complètes; parmi ces cas, nous avons choisi, comme objet de ce travail, ceux qui sont particulièrement démonstratifs et qui permettent de saisir la multiplicité des aspects affectés par ces néoplasmes.

À côté des colorations ordinaires, nous avons appliqué principalement le trichrome de P. Masson dans ses différentes modifications, les imprégnations argentiques selon Bielchowsky (modification de Maresch). Le pigment fut soumis à divers réactifs, le nitrate d'argent ammoniacal selon la méthode de Staemmler, dérivée du Bielchowsky.

Comme la plupart de nos pièces avaient été fixées au mélange de Orth ou à la formaline 4 %, et qu'au début le trichrome ne nous donnait pas de résultats satisfaisants, nous avons immergé nos coupes, montées sur lames et déparaffinées, dans le liquide de Bouin pendant trente-six à soixante heures au thermostat à 36°, et nous avons appliqué ensuite avec succès la méthode de Masson.

CAS I. — MÉLANOME CHOROÏDIEN ET MÉLANOME CUTANÉ. — Femme de quarantetrois ans, ménagère. En 1925, énucléation de l'œil droit pour mélanosarcome choroïdien. Cet œil présente les modifications suivantes : dans l'angle choroïdo-ciliaire se trouve une tumeur lenticulaire de la taille d'un pois, siégeant du côté nasal, refoulant le vitré; sa surface de coupe est blanc jaunâtre. Il existe à ce niveau un décollement partiel de la rétine (fig. 1).

Au microscope, la tumeur apparaît irrégulièrement fasciculée, formée de cellules fusiformes élancées, pauvres en mitoses, à noyaux tantôt arrondis, tantôt plus grands et ovalaires, très souvent affectant la forme de bâtonnets à extrémités arrondies, tant ils paraissent étirés dans la longue cellule fusiforme; ils possèdent un nucléole central granuleux. À côté de ces éléments étirés, il s'en trouve d'autres également fusiformes, à protoplasma plus riche, dont le noyau est vésiculeux, pâle, contenant parfois deux nucléoles. Par-ci, par-là, les éléments sont groupés en palissades; ils sont alors très allongés, les fuseaux cellulaires (protoplasmiques et nucléaires) deviennent grêles, falciformes. En

d'autres points, rares, il est vrai, et surtout périphériques, les cellules fusiformes sont groupées en longs faisceaux, irrégulièrement enchevêtrés, limités par une bande très ténue de fibres collagènes; en coupe transversale, ces faisceaux apparaissent arrondis ou ovales et ces champs simulent alors une disposition alvéolaire. A part ces groupements, il n'existe aucune orientation.

Le centre de la tumeur est caractéristique, avec ses longs fuseaux cellulaires juxtaposés dont l'intrication est absolument désordonnée; chaque cellule est

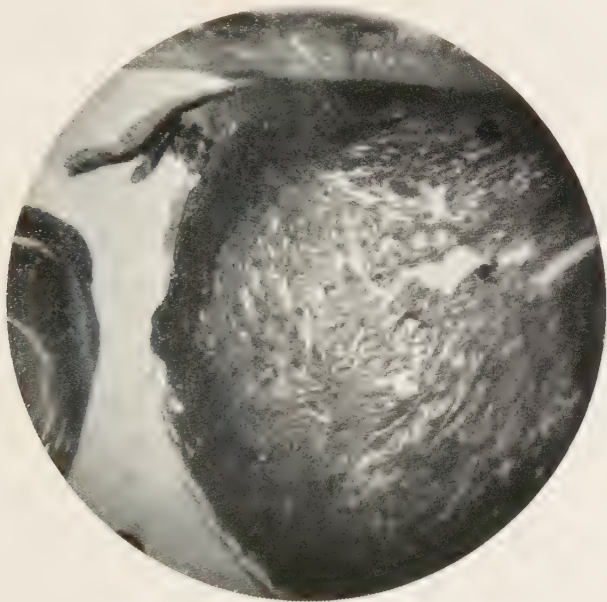


FIG. 1.

Cas I. — *Mélanosarcome de la choroïde.*

Au haut de la figure : à gauche, cristallin; au centre, iris et procès ciliaire; à droite, sclérotique. Le bas de la photographie est occupé par la tumeur qui refoule une partie de la choroïde et la rétine. (Hémalun-éosine, Leitz, oc. 5 x, obj. 1.)

longée par des fibrilles collagènes ténues, plus denses le long du corps cellulaire (fig. 2), devenant filiformes dans les prolongements du cytoplasma, s'anastomosant jusqu'à constituer par places des bandelettes plus larges, au niveau des formations trabéculaires, qu'elles isolent comme un manchon. Les mitoses sont peu nombreuses, les noyaux hyperchromatiques et, d'une façon générale, le pigment est peu abondant, apparaissant, après imprégnation, en fins granules dans le protoplasma.

Le développement du néoplasme s'est réalisé aux dépens de la couche des gros vaisseaux (fig. 1), de sorte que la tumeur, dans ses parties périphériques

du moins, est séparée de la rétine par la couche intervasculaire, la choriocapillaire et la vitrée.

A son pôle interne, le néoplasme traverse la vitrée et atteint la rétine. A la base, on constate une minime infiltration des couches internes de la sclérotique par les éléments néoplasiques fusiformes qui dissocient les lamelles fibreuses.

En 1928, second séjour à l'hôpital. Amaigrissement notable remontant à six mois, accompagné de symptômes pouvant faire songer à une inflammation des voies biliaires. Le néoplasme n'est pas exclu. Lors d'une laparotomie explora-

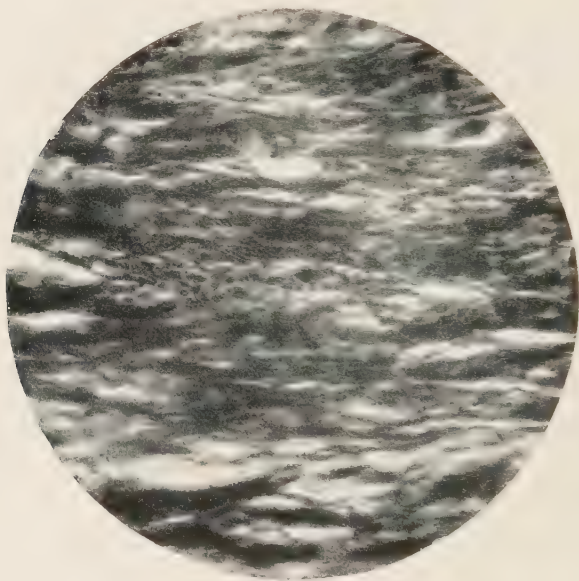


FIG. 2.

Cas I. — *Mélanosarcome de la choroïde.*

Détail de la figure précédente montrant la disposition fasciculée des éléments néoplasiques fusiformes. (Trichromique, Leitz, oc. 5 x, obj. 7.)

trice, on constate déjà, dans le tissu cellulaire sous-cutané, la présence de petits nodules durs, brun noirâtre. Le foie est infiltré de nodules semblables plus volumineux, la vésicule biliaire est libre, le grand épiploon est parsemé de noyaux brunâtres. Deux de ceux-ci sont excisés pour examen histologique.

Celui-ci montre (fig. 3), séparées par des tractus de conjonctif finement fibrillaire, de grandes cellules polyédriques, pressées les unes contre les autres, en amas solides plus ou moins volumineux, longés par de très fins capillaires sanguins. Le cytoplasma est abondant, finement granuleux, contenant ici et là des grains pigmentaires de volume variable, généralement très fins, réduits par

le nitrate d'argent ammoniacal. Le noyau est arrondi ou ovoïde, sa chromatine plus ou moins abondante ; il possède un nucléole central, homogène. Les mitoses sont nombreuses, régulières.

Cette image ne correspond donc pas à celle de la tumeur choroïdienne examinée en 1925, qui représentait un mélanosarcome de type purement histioïde ; il faut donc envisager la possibilité d'un autre point de départ, probablement cutané, qui pourrait expliquer la forme néoplasique carcinomateuse trouvée dans ces nodules.

Environ quatre semaines après l'opération apparaît dans la peau, au-dessous

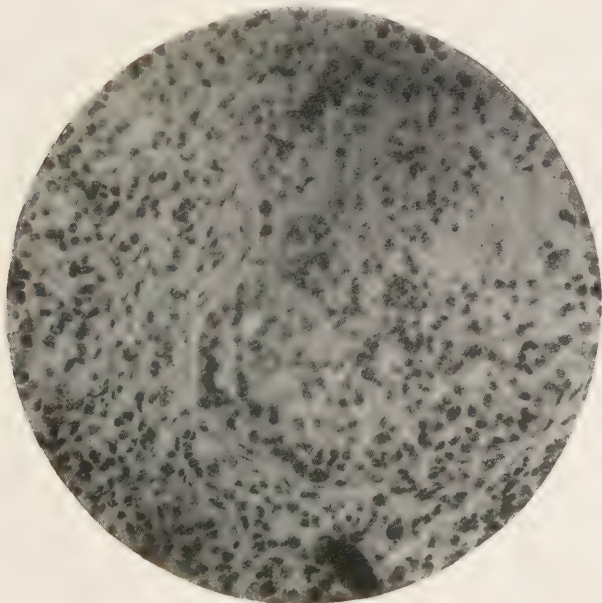


FIG. 3.

Cas I. — *Métastase ganglionnaire extirpée lors de la laparotomie.*

La moitié droite de la photographie montre un amas carcinomateux infiltrant le tissu du ganglion lymphatique. Grandes cellules polyédriques à noyaux arrondis ou ovales. (Hémalum-éosine, Leitz, oc. 5 x, obj. 7.)

de l'omoplate droite, un noyau brunâtre de la taille d'une noisette. L'épreuve du mélanogène urinaire est fortement positive. Enfin, deux mois et demi après son entrée à l'hôpital, la malade meurt d'insuffisance cardiaque.

A l'autopsie, dans le tissu adipeux de l'orbite droite, un nodule noirâtre gros comme une tête d'épingle. A la pointe de l'omoplate droite, la peau est soulevée par un noyau dur de la taille d'une noix, à surface de coupe brunâtre. Sur la plante du pied gauche, à la hauteur du premier métatarsien, se trouve une plaque brun grisâtre d'environ 1 centimètre de diamètre, légèrement sur-

élevée. Thymus remplacé par du tissu adipeux dans lequel, ainsi que dans le médiastin antérieur et postérieur, sont répartis une quantité de petits nodules durs, brun noirâtre ou grisâtre, atteignant le volume d'un gros haricot, semblables à ceux que l'on retrouve tout aussi nombreux dans le tissu cellulaire sous-cutané du thorax et de l'abdomen, la thyroïde, le cœur, les cavités pleurales, les deux poumons, les ganglions trachéobronchiques, la vésicule biliaire, le foie (qui pesait 5 kilogrammes), les ganglions sous-hépatiques, para-aortiques et mésentériques, le grand épiploon et le mésentère.

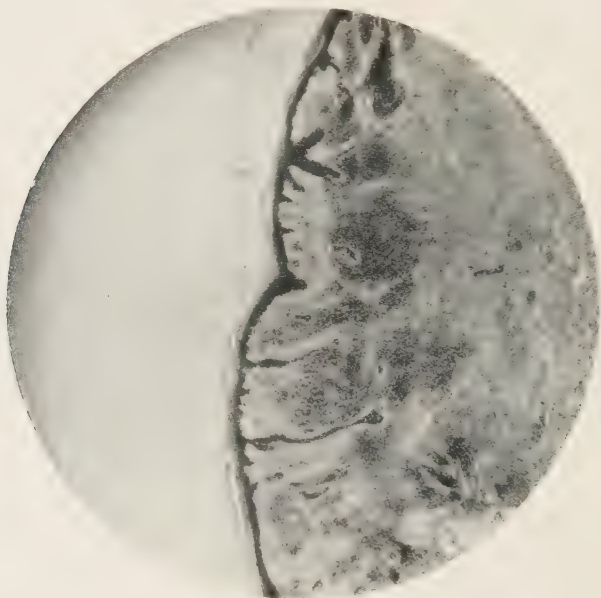


FIG. 4.

Cas I. — *Nævus plantaire.*

Les prolongements interpapillaires présentent des phénomènes de ségrégation; nids næviques superficiels isolés, réunis en amas unique, irrégulier dans l'hypoderme; faible infiltration inflammatoire périphérique. (Hématoxyline-éosine, Leitz, oc. 5 x, obj. 3.)

Examen microscopique des pièces prélevées à l'autopsie.

La tache pigmentaire de la plante du pied gauche est un nævus pigmentaire plan en pleine transformation maligne : on trouve, localisés en particulier à l'extrémité des prolongements interpapillaires du corps muqueux, des phénomènes de ségrégation typiques : les cellules de l'assise basale et des couches immédiatement supérieures ont un protoplasma clair; elles perdent leurs filaments d'union, s'individualisent, liées parfois en groupes cellulaires entourés d'un espace clair, isolés dans le rein de Malpighi. En d'autres points, ces groupes libérés « descendent » dans le derme et entrent plus ou moins en rapport, en

contact avec les amas de cellules nœviques sous-jacents (fig. 4). Ceux-ci, relativement peu nombreux en surface, paraissent fusionner entre eux dans les assises profondes du derme, formant un amas irrégulier mal délimité, dont le centre est plus fortement pigmenté que la périphérie. Les cellules sont polygonales, parfois ovalaires, plus rarement fusiformes, à noyaux globuleux ou ovoïdes, plus ou moins riches en chromatine. Elles possèdent un nucléole excentrique et un protoplasma clair, peu abondant, chargé de fines granulations brunes, réduisant le nitrate d'argent ammoniacal. Chaque cellule est isolée de ses voisines par une ou plusieurs fibrilles collagènes très ténues. L'assise basale du corps muqueux est très pigmentée dans toute la région qui correspond aux amas nœviques. Dans les parties périphériques, on constate quelques mitoses régulières peu nombreuses, ainsi qu'une minime infiltration lymphocytaire. Enfin, régulièrement répartis dans le derme, entre les faisceaux conjonctifs, orientés dans un plan parallèle à la surface cutanée, se trouvent de nombreux chromatophores ramifiés, chargés d'amas pigmentaires brun jaunâtre, à grains volumineux, beaucoup plus grossiers que ceux des cellules nœviques et malpighiennes.

Dans les métastases, on trouve la même image que dans les deux petits nodules examinés après l'opération, c'est-à-dire structure alvéolaire, amas cellulaires solides, cellules polygonales, nombreuses mitoses, pigmentation variable selon les noyaux considérés. En effet, la pigmentation est extrêmement différente et ne suit pas de règles apparentes; les zones de prolifération intense, toutefois, possèdent moins de pigment mis en évidence par l'argent, alors que les parties centrales des métastases en sont fortement imprégnées. Il existe donc un balancement entre l'activité mitotique de la cellule et sa fonction pigmentogène. Enfin, comme à la périphérie de tout mélanome, le conjonctif environnant est infiltré de nombreux chromatophores, grossièrement tatoués. Dans la rate, le foie et les ganglions lymphatiques, les cellules de l'appareil réticulo-endothélial d'Aschoff sont aussi tatouées; par contre, la moelle osseuse ne montre pas trace de mélanine.

En résumé, il s'agit, dans ce cas, d'une mélanocarcinomatose généralisée à point de départ nœvique, chez une femme dont l'œil droit fut énucléé trois ans avant sa mort pour un mélanosarcome choroïdien.

Il n'existe aucun rapport entre les deux tumeurs, le mélanome oculaire possède la structure d'un sarcome typique, alors que les métastases de la néoformation cutanée affectent un aspect nettement carcinomateux. Ce cas, en outre, montre combien l'inspection générale du corps et plus spécialement du tégument externe est nécessaire dans les cas de mélanomes; on peut méconnaître avec la plus grande facilité un nœvus dont la localisation est atypique; ainsi, dans l'observation clinique de notre cas, le nœvus plantaire avait passé complètement inaperçu, et au début les métastases mélaniques avaient été mises sur le compte de la tumeur oculaire; seule l'autopsie et l'examen histologique minutieux de la « tache plantaire » ont permis un diagnostic certain.

Sans mettre en doute les observations de mélanomes primitifs d'autres organes que la peau, l'œil et les méninges, nous sommes, dans beau-

coup de cas cités dans la littérature, de l'avis de Lubarsch et de Marchand : un naevus n'a pas été examiné avec la rigueur suffisante, ou bien on n'a pas trouvé le point de départ oculaire, qui peut être très petit, comme l'a montré Wätzold.

Lors de l'autopsie de notre cas, aussi, alors qu'aucun point de départ certain n'avait été constaté, nous avons examiné le tégument externe avec une grande attention, une fois l'autopsie terminée, et c'est alors

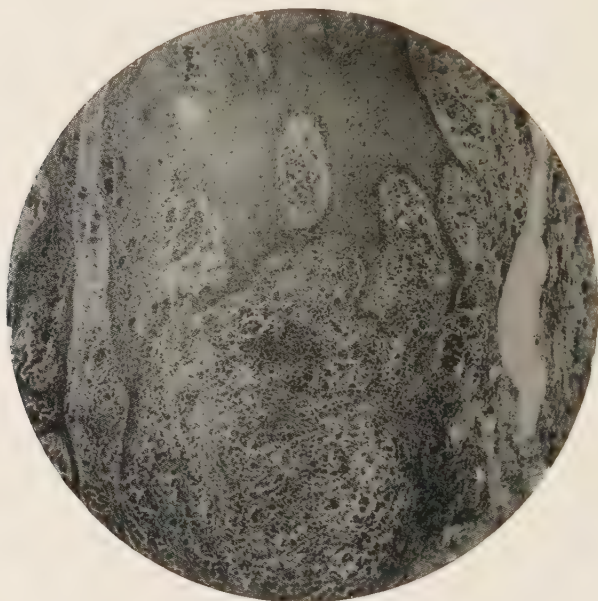


FIG. 5.

Cas II. — *Mélanome cutané.*

Ségrégation intense; les cellules de l'assise basale du corps muqueux s'isolent par acantholyse, forment des amas parfois intra-épithéliaux et « tombent » dans le derme; cellules fortement pigmentées au centre de la figure. (Staemmler, Leitz, oc. 5 x, obj. 3.)

seulement que fut aperçue la tache pigmentaire de la plante du pied; celle-ci n'en imposait absolument pas, macroscopiquement, pour un mélanome, encore moins pour un mélanome malin, et seul l'examen histologique méticuleux nous a permis de dépister sa vraie nature, éclairant tout le cas d'un jour nouveau.

CAS II. — Femme de trente ans, présentant à la plante du pied une tumeur saillante, verruqueuse, indolore, à croissance rapide. Un médecin excise l'excroissance.

C'est une tumeur dure, ovalaire, mesurant 2 cent. 1/2 de grand axe, 1 cent. 1/2 de petit axe, à surface verruqueuse, brunâtre. A la coupe, la masse tumorale est trisée perpendiculairement à la surface cutanée, zébrée de brun gris blanc, et présente à sa base un pédicule blanc homogène la reliant à un minime fragment cutané.

Au microscope, la tumeur est partout recouverte d'épithélium cutané acanthosique, aux prolongements interpapillaires irréguliers, tantôt épaissis, tantôt au contraire très minces. La zone malpighienne basale est le siège d'une ségrégation intense, aussi bien dans les régions superficielles correspondant au

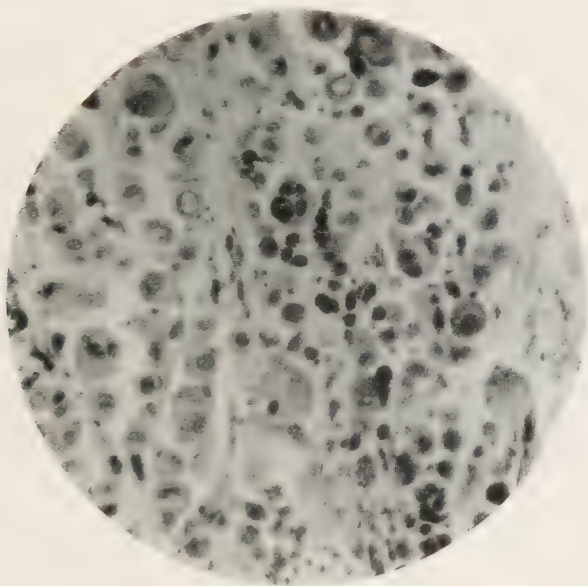


FIG. 6.

Cas II. — *Détail de la figure précédente.*

Les cellules ségrégées sont parfois arrondies, géantes. (Staemmler, Leitz, oc. 5 x, obj. 7.)

sommet des papilles dermiques qu'à l'extrême pointe des prolongements interpapillaires (fig. 5). Si, par une image, on voulait caractériser le processus fondamental qui se déroule à ce niveau, on pourrait dire que les cellules épithéliales « pleuvent » dans le derme. Les différents stades de la ségrégation sont ici extrêmement nets : desmolyse, caractérisée par la perte progressive des filaments d'union, accompagnée d'une vacuolisation du protoplasma, par l'isolement de nids intra-épithéliaux de cellules claires, parfois fusiformes et imbriquées les unes par rapport aux autres à la façon d'un bulbe d'oignon, parfois arrondies, à protoplasma finement grenu, souvent chargé de pigment (fig. 6). Ces cellules subissent alors la véritable ségrégation : elles se détachent, isolément ou par groupes, et descendent dans le derme, constituent des amas

irréguliers, plus ou moins pigmentés, séparés par de minces bandes conjonctives. En de très rares points périphériques, on retrouve des groupes minimes de cellules nœviques.

Remarquable est ici le polymorphisme des éléments néoplasiques : cellules rameuses langerhansiennes, cellules rondes de différentes tailles (fig. 6) allant de la cellule nœvique à l'énorme cellule globuleuse régulièrement pigmentée, au noyau central plus ou moins riche en chromatine, cellules géantes, enfin présentant des phénomènes de dégénérescence tels que nucléolyse partielle, vacuolisation, éclatement. Toutes ces formes dérivent de la cellule malpighienne d'une part, des cellules nœviques d'autre part, sans qu'il soit toujours possible d'établir une différenciation nette. Notons en passant que, dans ce cas, les cellules rameuses ne sont pas abondantes.

L'infiltration du derme se fait par groupes de cellules, s'insinuant entre les faisceaux conjonctifs dermiques, accompagnée par une réaction inflammatoire leucocytaire banale ; ces éléments d'envahissement sont arrondis, souvent ordonnés en cordons ; leur protoplasma est plutôt pauvre, jamais pigmenté, leur noyau globuleux, riche en chromatine, avec de nombreuses figures mitotiques. Dans le derme, on trouve des quantités souvent considérables de chromatophores, groupés en amas sur les bords du néoplasme ou longeant les travées conjonctives.

Diagnostic histologique : NÉVOCARCINOME.

Ce qui frappe dans ce cas, c'est la rareté des mitoses aux points de ségrégation, alors qu'elles deviennent plus abondantes dans les assises profondes et d'autant plus nombreuses que les cellules sont moins pigmentées. Ceci correspond à la règle énoncée par Miescher : « L'hyperactivité pigmentaire est en relation inverse de l'activité mitotique. » Nous avons pu confirmer cette conclusion dans tous les mélanomes examinés.

CAS III. — Homme de trente-sept ans. Mélanome du sein gauche. On pratique une amputation totale du sein avec ablation large du grand pectoral et curage de l'aisselle. Au-dessous du mamelon se trouve une tumeur pédiculée de la taille d'une noix, dure, à surface de coupe gris blanchâtre. Les ganglions axillaires atteignent le volume d'une cerise, gris rosé, plutôt mous.

Histologiquement, la tumeur est constituée par des amas cellulaires plus ou moins grands, généralement arrondis, nettement séparés par des travées conjonctives vascularisées qui découpent la masse tumorale en alvéoles (fig. 7). Celles-ci contiennent des cellules d'une façon générale arrondies ou polygonales, serrées les unes aux autres ; leur protoplasma est finement granulaire, assez abondant, leur noyau globuleux, ovalaire ou arrondi, pauvre en chromatine, contenant un ou deux nucléoles fuchsinophiles, vésiculeux. Dans les bords, correspondant aux zones de progression, se trouvent des groupes isolés de cellules géantes, polymorphes, parfois plurinucléées, présentant des mitoses atypiques, isolées les unes des autres par de fines fibrilles collagènes. Dans le parenchyme néoplasique, les mitoses sont abondantes, plus ou moins régulières.

L'épithélium cutané offre des phénomènes de ségrégation très nets : les cellules du corps muqueux se tuméfient, leur protoplasma semble se vacuoliser, les filaments d'union deviennent rares, lâches, finissent par disparaître ; il se

forme ainsi des groupes de cellules irrégulières (fig. 8), souvent en mitose, qui prolifèrent dans le derme qu'elles infiltrent. Seuls quelques points présentent des cellules fusiformes courtes, jamais de cellules rameuses.

Le pigment est peu abondant dans les éléments néoplasiques : on le trouve dans les cellules ségrégées surtout, en quelques points centraux, sous forme de granulations brunes, fines, localisées autour du noyau. Par contre, les cellules conjonctives accompagnant le réseau capillaire sont vivement pigmentées, farcies de granules beaucoup plus grossiers.

Diagnostic histologique : MÉLANOCARCINOME CUTANÉ.

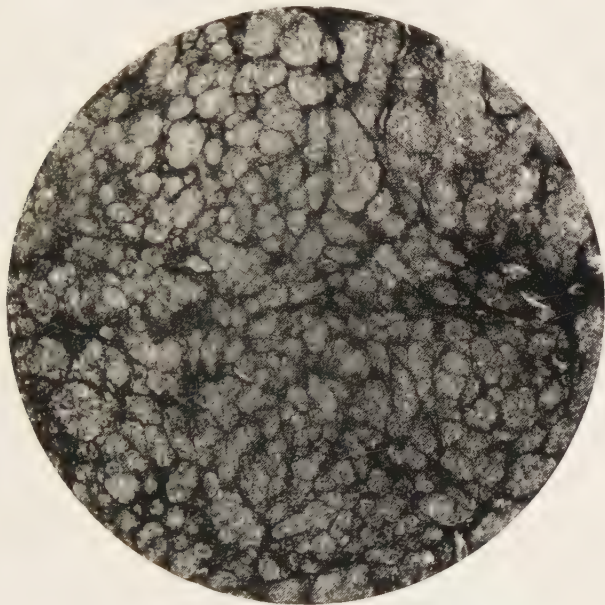


FIG. 7.

Cas III. — *Mélanome cutané.*

Disposition alvéolaire; éléments néoplasiques arrondis ou polygonaux. (Trichromique, Leitz, oc. 5 x, obj. 3.)

Le malade meurt dix mois après l'opération.

A l'autopsie, dans le tiers supérieur de la cicatrice, se trouve enchâssé un nodule dur, noir. Noyaux identiques au-dessous du mamelon droit, dans la fosse sus-claviculaire gauche, dans la peau du tronc et des extrémités et dans le tissu cellulaire sous-cutané des endroits correspondants.

Dans le corps strié droit, infiltrant la périphérie, est incluse une masse molle, brunâtre, de la taille d'une prune; des nodules identiques, plus petits, parsèment la substance blanche, les hémisphères cérébelleux, avec ramollissement hémorragique au voisinage du quatrième ventricule.

A la place du thymus se trouve une masse kystique ovale, d'environ 10 centimètres de plus grand diamètre, à parois brun rougeâtre et contenu ramolli, couleur chocolat. Le cœur est élargi, son myocarde est friable ; dans la paroi antérieure du ventricule droit se trouve un nodule grisâtre du volume d'une noisette. Des noyaux semblables se trouvent aussi dans les deux poumons, tantôt franchement brun noir, tantôt gris cendré. Même status dans le foie, la rate, les reins et la moelle cervicale.

Histologiquement, comme la tumeur primitive, les métastases affectent une disposition alvéolaire ; dans les poumons et le foie, ces images sont particulièrement démonstratives après coloration par le trichrome. Les cellules corres-

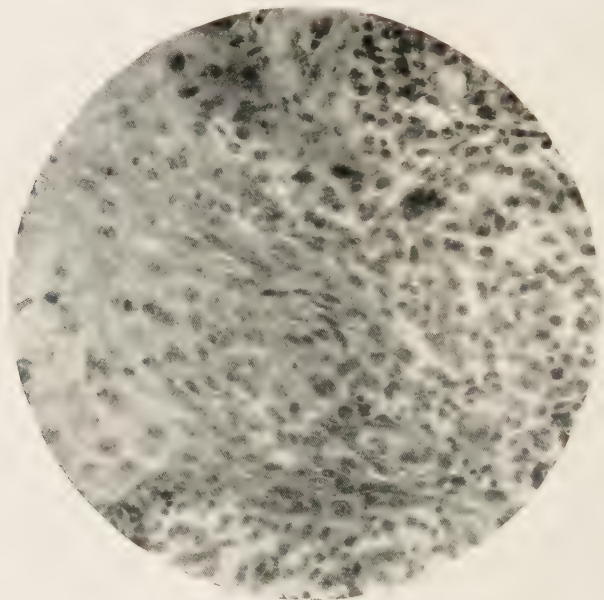


FIG. 8.

Cas III. — *Mélanome cutané.*

Ségrégation à la pointe d'un prolongement interpapillaire ; rareté des cellules fusiformes, qui évoluent sitôt dans le derme en cellules polygonales ou arrondies. (Hémalun-éosine, Leitz, oc. 5 x, obj. 7.)

pondent à celles qui constituent le mélanome cutané, petites, rappelant par places les cellules næviques ; en d'autres points, leur cytoplasma est plus abondant, granuleux, chargé de granulations brunes, leur noyau est plus grand, arrondi. Par contre, dans les zones d'infiltration aussi bien que dans le centre des alvéoles, — ceci est surtout remarquable dans le foie, — on trouve des îlots nombreux de cellules fusiformes et rameuses, pourvues de longs prolongements protoplasmiques ; leur noyau est ovale, rarement fusiforme, riche en chromatine, avec figures mitotiques bien moins nombreuses que dans les éléments polyédriques ; par contre, le pigment s'y trouve en plus grande quan-

tité, réparti en fine poussière dans les prolongements protoplasmiques, plus dense et plus grossièrement granuleux dans le corps cellulaire autour du noyau. Ces éléments (fig. 9) sont comparables aux cellules de Langerhans, si rares dans la tumeur primitive.

Les nécroses sont nombreuses, très étendues, remarquables dans les métastases ganglionnaires, cérébrales, et dans le thymus, accompagnées de nappes hémorragiques. L'infiltration se fait par fusées cellulaires avec formation de nouvelles alvéoles, accompagnées parfois (poumons) de réaction fibreuse.

Diagnostic : MÉLANOCARCINOMATOSE GÉNÉRALISÉE A POINT DE DÉPART CUTANÉ.

L'étude de ce cas permet de saisir nettement le polymorphisme de la cellule épithéliale : cellules le plus souvent arrondies ou polygonales dans le néoplasme primitif, cellules plus souvent volumineuses, très souvent fusiformes dans les métastases. Il s'est donc effectué, en quelque sorte, un retour au type, les cellules à fonction pigmentogène plus active ayant repris la forme originelle de la cellule langerhansienne, alors que les éléments aux nombreuses mitoses, donc à fonction proliférative exaltée, sont polygonaux ou arrondis. Les cellules rameuses (1) sont les homologues des mélanoblastes dendritiques de l'épithélium cutané, ceci ne laisse aucun doute ; quelques auteurs vont même jusqu'à dire que toutes les cellules des mélanomes sont en définitive des cellules rameuses, éléments autonomes de l'épiderme, cellules-souches des tumeurs mélaniques cutanées.

CAS IV. — Homme de quatre-vingt-un ans, agriculteur. Depuis environ une année, il présente une tumeur de la joue droite, siégeant à trois travers de doigt au-dessous de l'angle externe de l'œil. C'est une tumeur de la forme d'un chapeau de champignon de 5 centimètres de diamètre, rattachée par un pédicule court à une collerette cutanée large de 1 centimètre. Sa surface est irrégulièrement bosselée, gris brunâtre, par places brun foncé. A la coupe, la masse tumorale apparaît formée de noyaux durs, juxtaposés, les plus grands atteignant le volume d'une noisette, tantôt franchement noirs, tantôt gris brunâtres ou blancs, séparés par de minces bandes claires ; la surface de coupe est légèrement saillante ; quelques poils blancs sont implantés sur le rebord cutané.

Au microscope, un faible grossissement montre, directement sous l'épiderme, des amas cellulaires irréguliers correspondant aux noyaux visibles sur la surface de coupe, séparés par des tractus conjonctifs dermiques ; ces nids néoplasiques sont divisés en plages de plus ou moins grande étendue par des faisceaux collagènes plus fins, très irréguliers, se perdant souvent avec leurs vaisseaux dans

(1) Nous avons constaté à plusieurs reprises que seule une bonne fixation (nous avons surtout utilisé le Bouin et le Helly), suivie d'une coloration vive, riche en contrastes, permet de les mettre en évidence. Toutefois, certains mélanomes paraissent faire exception, comme dans le cas qui vient d'être décrit, où dominant, dans la tumeur primitive, les éléments polygonaux groupés en alvéoles, pauvres en pigments, alors que les cellules rameuses se présentent surtout dans les métastases et déterminent à ce niveau une pigmentation intense.

la masse cellulaire dense. L'épithélium recouvre la néoformation sur les bords seulement, la plus grande partie de la surface est ulcérée, privée de revêtement épithélial.

En quelques rares points du derme, sur les bords de la masse tumorale, sont inclus des nids de cellules polygonales, séparées les unes des autres par de fines fibrilles collagènes ; leur protoplasma est finement granulaire et peu abondant ; leur noyau est arrondi ou avolaire, hyperchromatique, contenant un gros nucléole vésiculeux : ces cellules représentent des éléments naeviques.

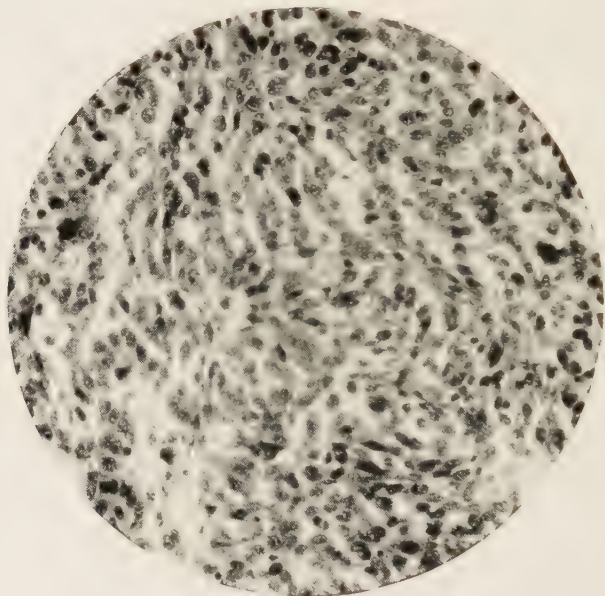


FIG. 9.

Cas III. — *Métastase hépatique.*

Réapparition des cellules fusiformes et rameuses. (Staemmler, Leitz, oc. 5 x, obj. 7.)

Les noyaux néoplasiques sont constitués par des faisceaux irrégulièrement enchevêtrés, fusionnant les uns avec les autres (fig. 10), paraissant arrondis ou ovalaires en coupe transversale ; leurs éléments sont des cellules fusiformes, de la taille de grands fibroblastes du tissu de bourgeonnement, qui s'étirent, parallèles les uns aux autres, pour former des faisceaux longeant les vaisseaux sanguins (fig. 11) ; leur cytoplasma est clair, bordé par de minces fibrilles collagènes, denses au niveau du corps cellulaire, s'allongeant en ramifications fines aux pôles, qu'elles prolongent à la façon d'expansions protoplasmiques ; le noyau est volumineux, parfois clair, finement réticulé, parfois hyperchromatique, grossièrement granuleux, en général ovalaire ou arrondi, contenant deux à trois nucléoles fuchsinophiles, parfois vésiculeux. En coupe transversale (cela

est nettement visible autour des vaisseaux sanguins), la cellule est arrondie, le noyau ovoïde, parfois en forme de croissant, le pourtour cytoplasmique est marqué par un fin liseré coloré en bleu par le trichrome, en noir par le Bielschowsky-Maresch. Les mitoses sont nombreuses, le plus souvent hyperchromatiques, quelquefois tripolaires ; par-ci, par-là, isolées dans les faisceaux, on rencontre des cellules géantes multinucléées ; la chromatine de leurs noyaux est très dense, en grains irréguliers, le cytoplasma est clair, contenant quelques granules de pigment brun.

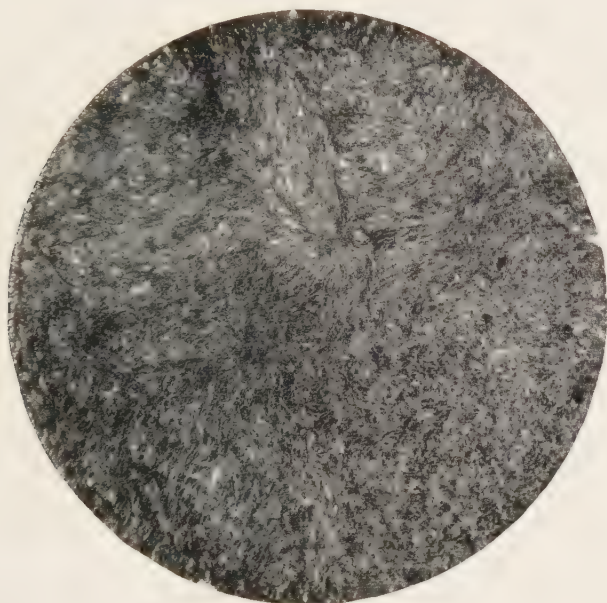


FIG. 10.

Cas IV. — *Mélanome cutané.*

Disposition fasciculée irrégulière. (Trichromique, Leitz, oc. 5 x, obj. 7.)

Ainsi qu'il fallait le prévoir d'après l'image macroscopique, la pigmentation varie d'intensité selon les noyaux néoplasiques : les uns sont achromes, les autres si vivement colorés que les contours cytoplasmiques de leurs cellules ne sont plus visibles. D'une façon générale, les grains mélaniques sont plutôt grossiers, répartis autour des noyaux des cellules qu'ils entourent ; parfois une fine poussière de granulations très ténues dessine les prolongements protoplasmiques jusque dans leurs plus fines ramifications. Il n'existe pas, à proprement parler, de relations entre les vaisseaux sanguins et le pigment : on trouve ici et là des groupes de cellules vivement pigmentées autour des capillaires, mais cette disposition est loin d'être constante. Par contre, nous n'avons jamais trouvé de cellules pigmentées rameuses en mitose, et aux zones de grande activité mitotique correspondent aussi les régions achromes (base de la tumeur).

Au voisinage immédiat du néoplasme, le derme présente de nombreux chromatophores ramifiés, farcis de granules brun jaunâtre, très grossiers. En aucun point de l'épithélium superficiel nous n'avons trouvé de phénomènes de ségrégation : la prolifération se fait aux dépens des seules cellules naeviques que l'on retrouve en rares amas dans les parties toutes périphériques du mélanome.

En résumé, il s'agit d'un mélanome à cellules uniformément fusiformes, développé sur base naevique, aux dépens des seuls éléments naeviques sans participation épithéliale.

Diagnostic histologique : NÆVOSARCOME.

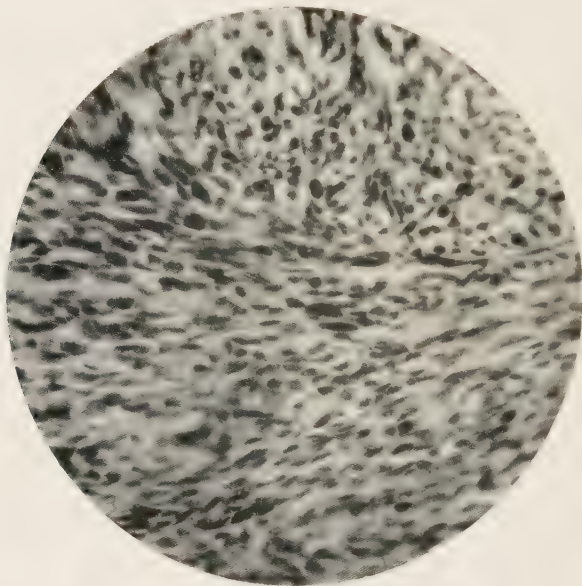


FIG. 11.

Cas IV. — *Mélanome cutané. Détail de la figure précédente.*

En haut, faisceau coupé transversalement; en bas, faisceau touché longitudinalement. Cellules fusiformes et rameuses. (Hématoxyline-éosine, Leitz, oc. 5 x. obj. 7.)

Les quelques nids naeviques encore présents dans les bords de cette tumeur permettent d'admettre que la malformation congénitale, relevée dans l'anamnèse, fut le point de départ du néoplasme, et cela autorise le diagnostic de tumeur naevique. En ce qui concerne le type cellulaire, nous ne pouvons homologuer les cellules rameuses de cette tumeur aux éléments langerhansiens parce qu'ils produisent du collagène, ainsi que le démontrent les colorations au trichrome, et que jusqu'à présent per-

sonne n'a prouvé que les cellules épithéliales produisent des substances conjonctives. Comme les cellules néoplasiques sont ici des éléments naviques en prolifération maligne, l'hypothèse de desmoplasie (Kromayer) paraît confirmée; les cellules naviques ont perdu leurs propriétés épithéliales, se sont transformées morphologiquement et ont assumé des fonctions de cellules conjonctives; leurs dérivés néoplasiques ont acquis les mêmes propriétés, les ont exaltées et la transformation du pouvoir fonctionnel amène à la production du collagène, apanage des cellules conjonctives. Kromayer, Judalewitch, Masson, sont d'accord pour accorder aux cellules desmoplasées des potentialités conjonctives, la formation du collagène entre autres, niée par Dalla Favera, Kreibich, Dawson et Miescher.

CAS V. — MÉLANOME DE LA PAROTIDE. — Homme de cinquante ans. A l'examen initial, on constate à l'angle du maxillaire inférieur du côté droit une tuméfaction de la grosseur d'un œuf, mobile sur les plans profonds, irrégulièrement bosselée, apparue il y a deux ans. Au-devant de l'oreille droite, nodule dur plus petit (fig. 12).

Opération. — La peau est facilement détachée de la tumeur sous-jacente. Celle-ci soulève le fascia parotidien, elle est séparée du tissu glandulaire par une capsule et fixée à la glande par un pédicule. La glande sous-maxillaire est intacte. Excision de la tumeur préauriculaire qui, en un point profond, adhère au rôle supérieur de la parotide. Paralyse faciale consécutive à l'intervention.

Tumeur du volume d'un poing d'enfant, irrégulièrement bosselée, de consistance régulièrement dure, limitée par une capsule blanc grisâtre, sauf en un point qui laisse facilement reconnaître du tissu blanc rosé correspondant à celui d'une glande salivaire. A la coupe, la masse tumorale apparaît formée de nodules irréguliers, les plus gros de la taille d'une mirabelle, en partie jaune gris, d'aspect homogène, séparés par des tractus blancs, lamelleux. Le second noyau, gros comme un œuf de pigeon, offre le même aspect macroscopique.

Examen microscopique. — A un faible grossissement, dans un réseau de tissu conjonctif plus ou moins dense, sont disposés des amas de cellules irrégulièrement orientées en travées, en faisceaux, tantôt serrés les uns aux autres, tantôt plus lâches, longés par des septa conjonctifs secondaires qui paraissent se perdre parfois dans les amas cellulaires, découpant la masse tumorale en grands alvéoles (fig. 13). Le plus souvent isolés dans du tissu fibreux, apparaissent des îlots de cellules parotidiennes accompagnées de canaux excréteurs dilatés et d'une infiltration souvent très dense de lymphocytes et de cellules plasmatiques.

Les amas néoplasiques, véritable parenchyme, se composent de cellules en général fusiformes ou rameuses de la taille d'un grand fibroblaste du tissu de bourgeonnement, à longs prolongements protoplasmiques ramifiés, partant des deux pôles cellulaires et souvent chargés de fines granulations pigmentaires brunes; ces cellules de type dendritique constituent, par l'entrelacs de leurs prolongements, un véritable grillage irrégulier souvent extrêmement dense, parfois plus lâche, que l'on retrouve partout dans la tumeur. La masse néo-

plasique est traversée par des anses capillaires grêles, accompagnées de minimes fibrilles collagènes. Les faisceaux cellulaires s'intriquent souvent de telle façon qu'il semble que les cellules sont disposées sans aucune orientation ; ainsi, dans certains points, des cellules fusiformes voisinent avec des amas de cellules arrondies ou ovalaires, représentant des sections transversales ou obliques



FIG. 12.

Cas V. — *Mélanome de la parotide.*

des faisceaux, ainsi que l'on s'en rend compte en examinant des coupes en séries. En d'autres endroits, l'orientation en faisceaux, en cordons, est beaucoup plus régulière et nette ; il s'agit alors de véritables boyaux, nettement délimités.

La cellule néoplasique est pourvue d'un noyau globuleux, riche en chromatine, à gros nucléole, parfois irrégulier, le plus souvent sphérique ; souvent les noyaux sont énormes, ovalaires ou arrondis, contiennent deux à quatre nucléoles et une chromatine plus dense ; ces cellules à noyaux géants sont dis-

posées par groupes de trois à cinq, sans règle apparente. Nous n'avons trouvé qu'un seul point où elles fussent plus nombreuses, groupées en amas à disposition rayonnante, noyées dans l'infiltration lymphocyto-plasmatique (fig. 14). Leurs noyaux sont énormes, décuplant pour la plupart la taille d'un lymphocyte, leur protoplasma est généralement clair, contenant de rares grains pigmentaires ; quelques-unes de ces cellules géantes sont multinucléées. Si, par des méthodes électives, on met en évidence le collagène, on constate que toutes les cellules néoplasiques sont entourées ou prolongées par des fibrilles extrêmement ténues, colorées en bleu par la méthode de Masson, constituant un feutrage

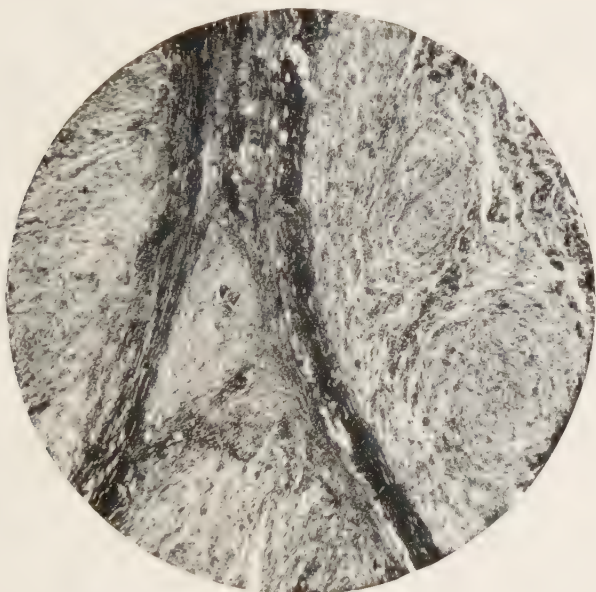


FIG. 13.

Cas V. — *Aspect général de la tumeur.*

Tractus conjonctifs secondaires (en noir) séparant de grands alvéoles ; à droite, en bas, deux faisceaux cellulaires touchés transversalement. (Trichrome, Leitz, oc. 5 x, obj. 7.)

serré, le grillage caractéristique de cette tumeur. Ces fibrilles partent du protoplasma où elles naissent, s'anastomosent avec leurs voisines et sont présentes même au centre des amas néoplasiques, loin de tout tractus conjonctif et de toute anse capillaire ; elles augmentent en nombre et en volume autour du corps cellulaire.

La richesse en pigment est extrêmement variable ; dans les nodules paraissant achromes à l'œil nu, on trouve certaines cellules ovalaires, les plus petites parmi les éléments néoplasiques, irrégulièrement réparties parmi les grandes cellules fusiformes ou rameuses ; leur protoplasma est bourré de granules

bruns, plus ou moins fins, massés autour du noyau. Dans les parties à surface de coupe foncée, le pigment est abondant, réparti dans tous les éléments tumoraux ; les cellules rameuses présentent des granulations particulièrement abondantes et fines, véritables poussières, permettant de suivre les prolongements protoplasmiques, surtout après imprégnation par l'argent ammoniacal. Dans les cellules à gros noyaux vésiculaires, les grains paraissent plus volumineux, plus grossiers (fig. 15) ; les plus petites cellules fusiformes sont en général très pigmentées, on distingue souvent avec peine leur noyau, disparaissant sous l'amas de granules, de boules irrégulières d'aspect mûriforme.

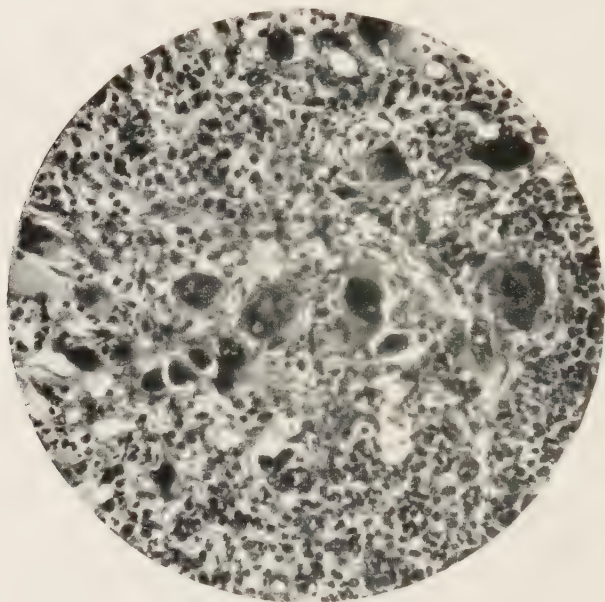


FIG. 14.

Cas V. — *Cellules géantes en amas.*

Infiltration inflammatoire. (Hématoxylène-éosine, Leitz, oc. 5 x, obj. 7.)

Nous avons trouvé du pigment dans toutes les formes cellulaires constituant la tumeur, sauf les cellules géantes multinucléées ; seule la répartition varie, puisque certains nodules, certains cordons sont absolument achromes. Aux points où la pigmentation est la plus abondante, on constate souvent la présence de vaisseaux sanguins ; les cellules adventitielles sont chargées de grains brun jaune, irréguliers ; elles se distinguent à peine des éléments fusiformes néoplasiques. En outre, comme dans tout mélanome, les septa secondaires partant de la capsule et séparant les alvéoles sont parcourus par de nombreux chromatophores d'autant plus abondants, semble-t-il, que l'alvéole correspondante est plus riche en pigment ; ces éléments sont des éléments fusiformes ou étoilés,

à prolongements protoplasmiques courts et épais chargés d'amas pigmentaires irréguliers, granuleux, très denses, masquant en général le noyau.

L'infiltration des parties périphériques se fait par cellules tantôt isolées, tantôt groupées en amas, s'infiltrant au travers des faisceaux collagènes des septa (fig. 16) ; ces cellules jeunes sont du type fusiforme, non rameux, ou polygonal. En général, elles sont pauvres en pigment et présentent une grande activité mitotique; en d'autres points, particulièrement dans la région reliant la tumeur à la glande, on peut constater un envahissement par coulées plus ou moins larges qui dissocient les faisceaux collagènes limitant les acini : ceux-ci apparaissent submergés par l'infiltration inflammatoire leucocytaire et plasmatisque; les cellules du stroma glandulaire s'hypertrophient par places,

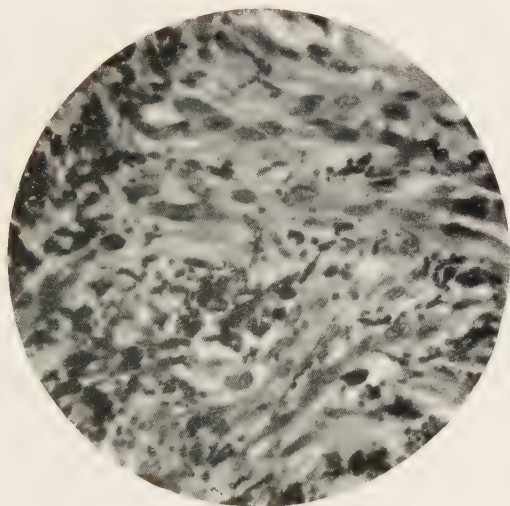


FIG. 15.

Cas V. — *Détail montrant la disposition irrégulière du pigment.*

Grandes cellules fusiformes pigmentées, cellules rameuses riches en grains plus ou moins fins, petites cellules fusiformes violemment pigmentées. (Staemmler, Leitz, oc. 5 x, obj. 7.)

revêtent l'aspect de grands fibroblastes et, sans leur nucléole unique et fortement chromophile, on pourrait les confondre avec les éléments néoplasiques. Cette partie, où l'on trouve des éléments glandulaires (fig. 16), représente l'infiltration d'une glande par un néoplasme; en aucun point nous n'avons découvert la fusée d'éléments néoplasiques partant du stroma glandulaire qui pourrait caractériser le point de départ d'un sarcome. Le tissu parotidien s'atrophie, disparaît, submergé dans la masse de la tumeur, la seule réaction active étant constituée, comme dans toute tumeur maligne, par l'infiltration des cellules rondes, et encore ce point est-il discutable en tant que réaction active, puisque dernièrement fut avancée l'hypothèse d'une « préparation du terrain » au néoplasme réalisée par l'infiltration inflammatoire banale.

Les vaisseaux sanguins sont en nombre variable, se résolvant en capillaires dans la masse tumorale; ils sont entourés de fibrilles collagènes assez épaisses, serrées les unes contre les autres, et cheminent généralement à la limite de deux faisceaux dans lesquels ils pénètrent; leur endothélium est large, proéminent dans la lumière. Nous n'avons trouvé ni hémorragie, ni nécroses. En de très rares points, on peut noter la présence de processus dégénératifs tels que rupture cellulaire avec mise en liberté de grains pigmentaires, mais c'est exceptionnel.

Diagnostic histologique : MÉLANOSARCOME POLYMORPHE DE LA PAROTIDE.



FIG. 16.

Cas V. — *Envahissement du tissu parotidien* (en bas), dont on reconnaît les canaux excréteurs dilatés et quelques lobules, par un noyau néoplasique (au centre) accompagné d'une forte réaction inflammatoire. (Hémalun-éosine, Leitz, oc. 5 x 1/2, obj. 3.)

Ce cas se rapproche de ceux décrits par Delaini, Rodriguez, Rémy, Thiriar et Shiller : aucun autre point de départ constaté, absence en particulier de nævus, relation étroite avec le tissu parotidien. La néoplasme décrit par Schiller était, comme le nôtre, entouré d'une capsule fibreuse, mais cet auteur n'a pu retrouver de tissu parotidien dans la masse tumorale. Dans le cas de Rodriguez, une capsule est également décrite, enveloppant le tissu néoplasique, ainsi qu'on le voit dans les tumeurs mixtes. Enfin, la plupart des auteurs ont constaté une infiltration

rapide de toute la loge parotidienne et de la musculature avoisinante avec ulcération cutanée. Rémy décrit une prolifération extrêmement intense : la tumeur envahit non seulement les tissus voisins, mais le rocher, pénétrant par les trous de la base dans la cavité crânienne et parsemant de métastases les poumons, la plèvre et le foie.

On peut envisager la tumeur que nous avons décrite comme une néoplasie relativement récente ; les relations qu'elle affecte avec le tissu glandulaire, l'absence d'autre mélanome, en particulier de mélanome cutané, permettent de décrire ce cas comme mélanome parotidien primitif. Sa structure histologique, la polymorphie de ses éléments et surtout la formation de substance collagène, sont les caractères d'un sarcome polymorphe. Son histogénèse paraît peu claire ; nous n'avons pas trouvé de point de départ dans le stroma glandulaire ; d'autre part, il n'existe pas de pigment mélanique dans la parotide normale et les quelques lobules envahis par le néoplasme n'en montrent pas traces. L'hypothèse d'un débris embryonnaire isolé lors du développement des ébauches parotidiennes (théorie de Wilms sur la genèse des tumeurs mixtes) paraît la plus satisfaisante tant que n'est pas démontrée la fonction pigmentogène des cellules parotidiennes.

Dans les tumeurs mixtes, on trouve toujours des tissus dont la présence peut s'expliquer par l'évolution embryonnaire de la région parotidienne ; les cas les plus fréquents où l'on trouve du tissu conjonctif, du cartilage et du tissu myxomateux, des éléments ento et ectodermiques, méritent le nom de branchiomes, ainsi que l'ont proposé Cunéo et Veau, puisqu'ils présentent dans leur structure les éléments constitutifs des arcs branchiaux. Il n'est pas impossible que, dans notre cas, un débris ectodermique ait été séparé lors du développement de la glande ; cette hypothèse expliquerait la présence du pigment et les analogies structurales partielles (cellules rameuses, petites cellules fusiformes pigmentaires) avec les mélanomes cutanés ; sa structure fine, la production de substance collagène doivent le faire envisager comme un sarcome. Nous reviendrons dans la discussion générale de notre étude sur cette question.

CAS VI. — Homme de quatre-vingt-six ans, présentant au-dessous de l'œil droit une ulcération brun noirâtre aux bords infiltrés durs. Cette affection dure depuis quelques mois ; on excise un lambeau cutané englobant l'ulcération et ses bords.

Ce lambeau comprend deux ulcérations superficielles, à bords durs, brun noirâtre, communiquant avec un amas de tissu ramolli, gros comme un haricot, sis dans le derme. A la coupe, ce noyau est brun noir, dur et homogène dans les parties profondes, très friable en surface, aux points correspondant aux ulcérations superficielles.

Au microscope, l'amas dermique est constitué par des bourgeons bosselés et lobulés partant de l'épithélium cutané, dont les prolongements interpapillaires

se renflent et s'épaississent. Ces boyaux plongent en profondeur, séparés par du tissu conjonctif dermique, et sont formés par des cellules malpighiennes typiques reliées entre elles par des filaments d'union, évoluant dans le centre des nids en cellules à kérato-hyaline, puis en cellules lamelleuses, à disposition concentrique, réalisant des globes cornés. Les mitoses sont nombreuses, généralement de type normal. Par-ci, par-là, sont réparties des cellules dyskératosiques, « corps ronds » ou « cellules à manteaux », entourées d'une membrane plus ou moins épaisse; on les retrouve isolément dans l'épithélium superficiel.

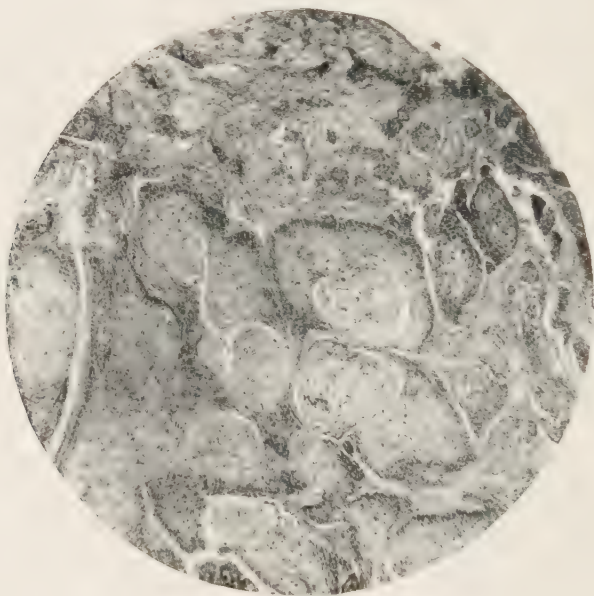


FIG. 17.

Cas VI. — *Mélanocarcinome pavimenteux à globes épidermiques.*

Tous les éléments néoplasiques contiennent de la mélanine; grains et amas pigmentaires volumineux au centre des globes cornés. (Staemmler, Leitz, oc. 5 x, obj. 3.)

Ce néoplasme affecte donc la forme d'un carcinome pavimenteux à globes épidermiques.

On est frappé, à faible grossissement déjà, par la pigmentation des cellules néoplasiques; partout des grains brun noir, plus ou moins fins, réduits par le nitrate d'argent ammoniacal, accompagnant la prolifération épithéliale. Le pigment est disposé en chape, coiffant le noyau à l'un de ses pôles, dans les cellules du type malpighien aussi bien que dans les lamelles en voie de kératinisation; au centre des globes cornés se forment souvent des amas volumineux constitués par des grains grossiers, mûriformes (fig. 17). On ne trouve nulle part de cellules pigmentaires ramifiées du type langerhansien. Dans le conjonctif

qui s'insinue entre les bourgeons épithéliaux, à côté des cellules conjonctives banales, sont répartis des chromatophores chargés de granulations brun jaunâtre, irrégulières. Enfin le derme présente, comme dans tout néoplasme, une riche infiltration leucocytaire.

L'assise basale du corps muqueux recouvrant le néoplasme sur ses bords est de même vivement pigmentée; en quelques points, les cellules épithéliales sont séparées par des cellules ramifiées, cellules de Langerhans typiques, à granulations pigmentaires fines.

Diagnostic histologique : MÉLANOCARCINOME PAVIMENTEUX A GLOBES ÉPIDERMQUES.

Ce cas est comparable à ceux décrits par Beckey (1915) et par Chatellier (1924); nous le discuterons dans le chapitre suivant.

III. — DISCUSSION

Dans notre introduction, nous avons dit que l'étude des mélanomes touchait au problème de la distinction entre carcinome et sarcome; cette question a préoccupé tous ceux qui ont cherché à éclaircir l'histogénèse de ces tumeurs; en effet, les principaux travaux que nous avons consultés se terminent en général par une classification: Miescher, par exemple, se rallie aux principes d'histogénèse suivant les idées de Borst, pour lequel la seule classification rationnelle et scientifique des tumeurs doit s'inspirer de leur histogénèse. Ainsi, pour Miescher, il existe :

POINT DE DÉPART

- | | | |
|----------------------|---|---|
| 1° Mélanocarcinomes. | — | Peau : épiderme, follicules pileux, nævus. |
| | — | Œil : épithélium pigmenté de la rétine. |
| | — | Muqueuses : épithélium buccal, nasal, conjonctive; éventuellement d'autres foyers pigmentaires, |
| | — | Système nerveux. |
| 2° Mélanosarcomes. | — | Peau : derme (tache mongolique, nævus bleu). |
| | — | Œil : choroïde, corps ciliaire, iris. |
| | — | Eventuellement, d'autres foyers pigmentaires (enveloppes du système nerveux). |

Dawson, dans son étude histologique, distingue : pour la peau, mélanocarcinome, mélanosarcome, mélano-endothéliome et périthéliome, mélanofibrosarcome, types dérivés d'une cellule unique, à savoir la cellule épithéliale qui perd, avec la disparition de ses filaments d'union, son caractère épithélial et devient polymorphe.

Pour l'œil, le même auteur décrit des néoplasmes partant des cellules pigmentaires de la choroïde, et d'autres dont l'origine est l'épithélium pigmentaire de la rétine; toutefois, en considérant le polymorphisme de l'histogénèse de la choroïde (cellules pigmentaires dérivées du neuro-épithélium), il admet que « tous les mélanomes de l'uvée ont une origine neuro-épithéliale ». Les mélanomes rencontrés dans d'autres organes doivent relever d'un point de départ ectodermique primitif, représenté par des cellules ectodermiques ayant « émigré le long des nerfs périphériques, plus spécialement des nerfs sympathiques ».

Les cas que nous avons décrits dans notre étude nous ont montré :

1° Que dans les tumeurs malignes cutanées développées sur base naevique (naevocancers), le complexe cellulaire réalisé par la prolifération des cellules naeviques d'une part, de l'épithélium superficiel d'autre part, perd souvent ses caractères histogénétiques ;

2° Que les mélanomes malins de la peau ne dérivent pas tous des naevi.

Krompecher, déjà, fait remarquer que les cellules du carcinome basocellulaire (d'origine certainement épidermique) peuvent subir des modifications morphologiques telles qu'à première vue le parenchyme néoplasique ressemble à celui d'un sarcome : « Il existe dans les cancers, dit-il, plus souvent qu'on ne l'admet, des modifications caractérisées par l'effilement des cellules épithéliales (*Auffaserung des Epithels*) et par une prolifération des cellules comparable à celle des sarcomes. On classera ces tumeurs parmi les carcinomes ou les sarcomes, selon le point de vue auquel on se place ; d'après leur histogénèse, il s'agit de carcinomes ; d'après leur morphologie, de sarcomes. »

On peut trouver dans la littérature une quantité de cas semblables, où le diagnostic histologique reste en suspens entre carcinome et sarcome ; selon l'élément qui domine, les auteurs parlent de carcino-sarcomes ou de sarcocarcinomes. Il s'agit, la plupart du temps, de tumeurs caractérisées par l'aspect extrêmement jeune, souvent embryonnaire, de leurs éléments, tumeurs « malmûres » (*unreife Geschwülste*) ; ainsi Arnstein et Risel ont montré, lors d'une discussion au sujet du carcinome pulmonaire des mineurs de Scheenberg, la difficulté que l'on éprouve à distinguer les carcinomes à cellules fusiformes des sarcomes fuso-cellulaires ; on sait que les carcinomes bronchiques, dont les cellules sont généralement très petites, fort éloignées des grandes cellules épithéliales des autres carcinomes, peuvent facilement simuler un lymphosarcome. Cohn, dans une revue générale de cette question, apporte, à côté d'une riche littérature, une contribution importante à l'étude des tumeurs « malmûres » (*unreife Geschwülste*) ; ses conclusions sont d'une extrême prudence : l'utilisation des méthodes de coloration des fibrilles conjonctives d'après Van Gieson, Mallory, Bielchowsky et Achucarro, lui permit d'arriver à un diagnostic certain dans la plupart des cas examinés ; toutefois, même avec des techniques histologiques très fines, certaines tumeurs n'ont pu être identifiées ; l'auteur se borne dans ces cas à un diagnostic purement descriptif.

En histologie, deux théories expliquent l'origine des fibrilles conjonctives.

Pour les uns (von Mohl, Schleiden, Schwann, Flemming, Hansen, von Szily), elles se forment aux dépens des cellules ; pour les autres (Retterer, Hertwig,

Laguesse, Merckel, Ranke, Achucarro, Rhodes, Hueck), elles se différencient dans la substance fondamentale du mésenchyme.

Dans les sarcomes, le parenchyme paraît formé par les cellules et aussi, d'après Borst, par les substances fondamentales « pour autant qu'elles sont produites par le parenchyme cellulaire du sarcome ». Avec Ranke, Borst tend à admettre une structure syncytiale du parenchyme avec différenciation fibrillaire dans le réseau protoplasmique syncytial, et, quoi qu'il en soit, il est certain que les substances fondamentales trouvées dans les sarcomes (fibrilles, cartilage, os) font partie du parenchyme néoplasique : « le sarcome, dans une certaine mesure, se construit lui-même son stroma », alors que le véritable stroma ne serait constitué que par les vaisseaux et le tissu conjonctif adventiciel.

Dans les naevi pigmentaires et les tumeurs malignes qui en dérivent, on peut constater deux possibilités :

a) La prolifération maligne est réalisée surtout par les cellules malpighiennes (cas I, II, III).

Les phénomènes de ségrégation sont particulièrement actifs et démonstratifs : acantholyse, isolement de groupes cellulaires intra-épidermiques, polymorphisme (cellules fusiformes, rameuses, rondes, polyédriques), envahissement dermique. Nous avons observé dans ces cas que la structure du néoplasme est celle d'un carcinome, souvent alvéolaire, dont les éléments affectent le type polyédrique, arrondi ou fusiforme, l'un des aspects prédominant parfois; la tumeur primitive présente souvent peu de cellules rameuses et fusiformes, alors que dans les métastases ces cellules peuvent dominer. Il est à remarquer que jamais, dans ces cas (cas III), ne se produit de différenciation fibrillaire dans le tissu néoplasique. La cellule rameuse, homologue de la cellule de Langerhans, contribue à la forte pigmentation du noyau métastatique, tandis que la tumeur initiale peut être presque achrome. Ces néoplasmes sont donc des tumeurs constituées par des cellules épithéliales typiques ou atypiques (anaplasées) et doivent être considérés comme des *carcinomes*.

b) La prolifération maligne se réalise surtout aux dépens des cellules naeviques (cas IV) ou de cellules épithéliales dystopiques (cas V).

La ségrégation est peu nette, parfois absente; le seul blastème en transformation est représenté par les amas naeviques, éléments épithéliaux incorporés dans le derme par malformation embryonnaire. Les cellules naeviques ont perdu leurs caractères morphologiques d'éléments épithéliaux, et, comme témoin de leur origine, n'ont conservé que la fonction pigmentogène. Elles ont subi, en quelque sorte, une métaplasie spéciale que Kromayer a nommé « desmoplasie » : la cellule épithéliale, morphologiquement modifiée, acquiert la possibilité de former du tissu fibrillaire (conjonctif) intercellulaire. Dans les naevi des sujets âgés, la production intense de conjonctif aboutissant à la fibrose est l'œuvre des cellules naeviques; ces cellules seraient en quelque sorte devenues des

éléments dermiques, capables de former du collagène (Ribbert, Kromayer, Judalewitch, Masson): à l'altération morphologique est liée une altération fonctionnelle. Il faut s'attendre à trouver des phénomènes semblables dans les néoplasies naeviques; notre cas IV est en cela particulièrement démonstratif: néoplasme naevique d'origine indiscutable, formé de grandes cellules fusiformes et rameuses groupées en faisceaux plus ou moins réguliers; la substance fondamentale est représentée par des fibrilles collagènes extrêmement ténues, très nombreuses, qui suivent l'orientation générale des prolongements protoplasmiques, les accompagnant et semblant se confondre avec eux. Remarquons en passant que ces fibrilles n'apparaissent qu'après une fixation exacte (Bouin trois jours, ou Helly) et une coloration intense (trichrome); elles peuvent passer parfaitement inaperçues dans les préparations traitées par les méthodes courantes.

Dans le cas de mélanome parotidien (cas V), nous pouvons admettre également l'hypothèse de Kromayer: un germe épidermique dystopique et desmoplasie fut la matrice du néoplasme, ou bien nous pouvons rapprocher cette tumeur du mélanome malin mésenchymateux de Darier: son polymorphisme cellulaire, la présence de cellules arrondies rappelant les cellules des naevi nous font pencher plutôt en faveur de la première hypothèse.

Les deux cas de cette catégorie (cas IV et V) doivent être envisagés comme des tumeurs dont le parenchyme n'est pas formé de cellules seulement, mais encore de substance fondamentale différenciée en fibrilles collagènes, et cela nous autorise à les ranger parmi les *sarcomes*.

Au début de ce chapitre, nous avons dit que les mélanomes malins de la peau ne dérivait pas tous des naevi; comme exemple, nous avons décrit le cas VI, mélanocarcinome pavimenteux à globes épidermiques. Il faut admettre que la cellule malpighienne peut conserver son pouvoir pigmentogène dans ses transformations malignes; le cas paraît toutefois être rare; nous n'avons trouvé dans la littérature que l'observation de Beckey qui lui soit comparable. La tumeur décrite par Chatellier est un cancer mixte, puisqu'il s'agit d'un naevus envahi par un carcinome malpighien spinocellulaire. Notre observation ne se rapproche pas non plus de celles de Caudière, qui décrit des carcinomes spinocellulaires à cellules pigmentaires symbiotiques; cet auteur dit expressément: « Aucun élément néoplasique ne donne de Dopa-réaction positive », ce qui implique que les cellules néoplasiques n'ont pas conservé leur fonction pigmentogène; celle-ci est assurée par la cellule de Langerhans qui seule, en s'insinuant entre les formations tumorales, contribue à la pigmentation du néoplasme.

Il existe donc un carcinome mélanique à point de départ épidermique

primitif ; nous ne pouvons que confirmer en cela la conclusion de Beckey. Son origine peut être spontanée, comme dans notre cas, ou bien ces cancers peuvent se développer sur des lentigines, où le pigment est localisé dans l'épiderme seul ; nous avons observé l'un de ces cas, comparable à celui publié par Du Bois, avec formation de globes cornés, hyperpigmentation de l'épithélium papillomateux et considérablement épaissi, sans prolifération maligne.

A côté des tumeurs naeviques, nous devons donc compter dans la description des mélanomes cutanés un *carcinome pavimenteux pigmenté* dont nous décrivons une variété spinocellulaire (mélanocarcinome pavimenteux à globes épidermiques) ; son point de départ n'est pas un naevus, mais peut-être un lentigo ; ceci devrait être vérifié.

Nous devons enfin envisager la question des mélanomes oculaires ; des quelques cas qui furent étudiés à l'Institut pathologique de Saint-Gall, nous avons relevé seulement celui décrit dans notre première observation. Rappelons que ce mélanome est formé de cellules fusiformes, rameuses, accompagnées de fibrilles collagènes nombreuses, faisant partie du parenchyme tumoral, ce qui autorise le diagnostic de sarcome. Si l'on admet que les cellules pigmentaires de la choroïde dérivent de l'épithélium pigmentaire de la rétine par migration d'éléments rétiniens dans la choroïde à un stade embryonnaire très jeune, on admet aussi que ces cellules sont des mélanoblastes auxquels est dévolue la fonction pigmentogène ; en cela, nous sommes d'accord avec les auteurs français modernes, avec Miescher et Dawson ; les tumeurs qui dérivent de ces cellules seront donc pigmentées. Ces auteurs pensent qu'en vertu de leur origine ectodermique, plus exactement neuro-ectodermique, ces cellules choroïdiennes peuvent subir des transformations morphologiques comparables à celles de la cellule épithéliale ; les néoplasmes qu'elles forment, qu'ils soient constitués par des cellules polyédriques, arrondies ou fusiformes, seraient des neuro-épithéliomes.

Les études faites sur la structure fibrillaire des mélanomes choroïdiens nous ont montré que chaque cellule est limitée par une ou plusieurs fibrilles collagènes, que cette différenciation fibrillaire réalisée aux dépens de la cellule ou dans la substance fondamentale du parenchyme néoplasique, peu importe, caractérise le sarcome.

Si les cellules à partir desquelles s'est formé le néoplasme ont été primitivement des cellules neuro-épithéliales, il faut admettre que, comme les cellules naeviques, elles ont subi la desmoplasie, elles ont acquis des fonctions conjonctives, leur type cellulaire est devenu stable et les tumeurs qui en dérivent sont des sarcomes.

IV. — CONCLUSIONS

1° Dans la classification des mélanomes, il faut rompre avec les données histogénétiques, base des classifications habituelles des blastomes ; un *nævus* cutané en transformation maligne se compose de deux éléments : cellules *næviques* en prolifération d'une part, épithélium cutané en ségrégation maligne d'autre part. Selon que l'un ou l'autre de ces processus est plus accusé, on obtiendra des images histologiques différentes. La cellule *nævique* est un élément desmoplasie ayant perdu ses caractères épithéliaux pour acquérir des fonctions conjonctives, et ce n'est pas son origine blastodermique qui la caractérise, mais seulement « sa différenciation histofonctionnelle actuelle » (Masson). A partir d'un *nævus* pigmentaire de la peau (*nævus* pigmentaire tubéreux, non vasculaire) peut se développer une tumeur maligne dont le caractère est aussi bien sarcomateux que carcinomateux.

2° Les mélanomes oculaires doivent être classés selon le même point de vue : à partir de l'épithélium pigmentaire de la rétine peuvent se développer des tumeurs à caractères carcinomateux ; les cellules pigmentaires choroïdiennes donnent naissance à des néoplasmes dont les caractères sarcomateux sont indiscutables.

3° A côté des *nævi* tubéreux non vasculaires, les malformations cutanées nommées « *nævi* bleus » et la tache mongolique peuvent être le point de départ de mélanomes malins, décrits par Darier sous le terme de « mélanome malin mésenchymateux ».

4° Les mélanomes malins de la peau peuvent enfin revêtir le type carcinome pavimenteux mélanique, dont les éléments néoplasiques ont conservé la fonction pigmentogène ; ces tumeurs peuvent être incorporées au groupe des mélanomes.

5° Les mélanomes sont, d'une façon générale, caractérisés par la pigmentation mélanique de leurs cellules ; avec Lubarsch, nous pourrions admettre le terme de « mélanocytoblastome » qui les définit ; ces blastomes se développent en des points où se trouvent normalement ou par malformation embryonnaire des mélanoblastes, cellules pigmentoformatrices. Toutefois, la dénomination plus directe de « mélanome » nous paraît préférable, parce que plus courte et pourtant claire.

6° Selon la différenciation histofonctionnelle de la cellule néoplasique, nous parlerons de « mélanome à forme sarcomateuse » ou « carcinomateuse », donc de « mélanosarcome » ou de « mélanocarcinome », sans tenir compte de l'origine blastodermique de l'élément tumoral.

BIBLIOGRAPHIE

- Bibliographie moderne allemande dans : TREUHERZ (W.), *Zeitschr. f. Krebsf.*, 1921, 18, p. 73.
- Bibliographie anglaise dans : DAWSON (J.-W.), *Edinburgh. Med. Journ.*, 1925, 32, p. 507.
- ALBERTINI (VON A.) und WALTHART (B.) : « Ueber generalisierte Melanomatosis und Melanosis mit spezieller Berücksichtigung der Dopa-Reaktion » (*Frankf. Zeitschr. f. Path.*, 1927, 35, p. 22).
- ALBRECHT (H.) : « Ein Nävus papillaris pigmentosus der Pars prostatica urethrae mit sarcocarcinösen Metastasen » (*Path. Gesell.*, 1910, p. 253).
- ANTHONY : « Die Entwicklungsstörungen der Haut und deren maligne Neubildungen » (*Journ. americ. med. Ass.*, 1904, 18, p. 6).
- ASWADOUROW : « Recherches sur la formation de quelques cellules pigmentaires et des pigments » (*Arch. anat. microscop.*, 1913, 15, p. 2).
- AUDRY (C.) : « Le nævo-carcinome clinique » (*Bruxelles Médic.*, 1923, 3, p. 636).
- « A propos d'une achromie zostériforme; le mélanoblaste est-il autre chose qu'une cellule nerveuse ? » (*Ann. de Dermatol. et Syph.*, 1925, p. 244).
- AUGÉ : « Tumeur mélanique sous-maxillaire volumineuse » (*Union Médic.*, Paris, 1872, 3^e série, 14, p. 686).
- BAB : « Ein Fall von Nävuscarcinom » (*Dermatol. Zentr. bl.*, 21, p. 430).
- *Arch. für Gynäkol.*, 1906, 79.
- BAUER (C.) : « Ueber endotheliale Hautwarzen und ihre Beziehungen zum Sarkom » (*Virch. Arch.*, 1895, 142, p. 407).
- BAUER (E.) : « Untersuchungen über die Funktion der Nebenniere, Pigmentbildung und Morbus Addisoni » (*Virch. Arch.*, 1918, 225, p. 1).
- BAUR (E.) : « Ein Fall von primären Melanom des Oesophagus » (*Arbeiten a. d. Path. Institut Tübingen*, 1906, 5, p. 343).
- BAYER (W.) : « Welchen Anteil nehmen die Fibrillen am Parenchym und Stroma der Sarkome ? » (*Virch. Arch.*, 1924, 251, p. 424).
- BECKEY : « Ueber ein hornbildendes Plattenepithel-Melanom der Haut » (*Frankf. Zeitschr. f. Path.*, 1915, 17, p. 365).
- BERBLINGER (W.) : « Ein Beitrag zur epithelialen Genese des Melanins » (*Virch. Arch.*, 1915, 219, p. 328).
- BERGER : « Sarcome mélanique primitif des ganglions cervicaux » (*Semaine Médic.*, 1897, p. 264).
- BERTIER et WEISSENBACH : « Un cas de nævo-carcinome » (*Ann. de Dermal. et Syphil.*, 1912, p. 171).
- BILLROTH : « Melanosarcoma parotidis sinistrae » (*Aerzt. Berichte der priv. Heilanst. d. Dr. Eder*, 1885, p. 1).
- BIRCH-HIRSCHFELD : « Zur Kenntnis der melanotischen Geschwülste des Auges und seiner Umgebung » (*Zeitschr. f. Augenheilk.*, 1920, 43, p. 201).
- BISSON : « Cancer mélanique de la parotide » (*Ann. Soc. Anat. pathol.*, Bruxelles, 1888, p. 229).
- BIZZOZZERO (E.) : « Eine Methode zur Darstellung von Pigmenten und ihrer farblosen Vorstufen mit besonderer Berücksichtigung des Auges und Hautpigmentes » (*Münchn. Med. Wochenschr.*, 1908, n^o 41, p. 2140).
- BLOCH (Br.) : « Das Problem der Pigmentbildung in der Haut » (*Arch. f. Dermat.*, 1917, 124, p. 130).

- BLOCH (BR.) : *Chemische Untersuchungen über das spezifische pigmentbildende Ferment der Haut (die Dopa-Oxydase)* » (*Zeitschr. f. physiol. Chem.* [Hoppe-Seyler], 1917, 98, p. 226).
- « Zur Kritik der Dopa-Theorie. Entgegnung a. d. Arbeit von K. Heudorfer » (*Arch. f. Dermat.*, 1921, 136, p. 231).
- « Ueber die Entwicklung des Haut- und Haarpigmentes beim menschlichen Embryo und über das Erlöschen der Pigmentbildung im ergrauenden Haare » (*Arch. f. Dermat.*, 1921, 135, p. 77).
- « Nouvelles recherches sur le problème de la pigmentation » (*Bull. Soc. franç. Dermat.*, 1921).
- « Zur Chromatophorenfrage » (*Dermat. Zentralbl.*, 1921, 34).
- « Les nævo-carcinomes » (2^e Congr. des dermat. et syph. de langue franç., Strasbourg, 1923, p. 131).
- « Der jetzige Stand der Pigmentlehre » (*Zentralbl. f. Haut u. Geschlechtskrkht.*, 1923, 8).
- « Les nævo-carcinomes » (*Paris Méd.*, 1925, n° 8, p. 161).
- BOHN : *Origines du pigment*, Paris, 1901.
- BONNET : *La mélanose et les tumeurs mélaniques*, thèse de Lyon, 1911.
- BORREL : « Nævus et nævo-carcinome » (*Bull. Acad. méd.*, 1914, n° 18, p. 644).
- BORRMANN (R.) : « Pathologie der Geschwülste. a. Sarkom u. Endotheliom » (*Ergebn. d. Path.* 7 Jahrgg., 1900-1901, p. 833).
- BORST (M.) : *Allg. Pathologie der malignen Geschwulste*, Leipzig, 1924.
- « Echte Geschwülste », in *Aschoff Path. anat.*, 1928, 1 Bd.
- BRAHN (B.) : « Das melanotische Pigment » (*Virch. Arch.*, 1924, 253, p. 661).
- BRAHN u. SCHMIDTMANN (M.) : « Pigmentstudien. Zur Kenntnis des Melanins u. des braunen Abnutzungspigmentes » (*Virch. Arch.*, 1920, 227, p. 137).
- BRANCHAT : *Histoire des tumeurs parotidiennes*, thèse de Paris, 1875.
- BUFF : *Ueber eine melanotische Geschwulst der männlichen Brustdrüse*. Inaug. Diss., München, 1904.
- CARNOT (P.) : « Sur les injections de pigment » (*C. R. Soc. Biol. Paris*, 1896, n° 32).
- CAUDIÈRE (M.) : « Recherches sur l'évolution des cellules pigmentaires dans certains épithéliomas envahissant l'épiderme » (*Ann. Anat. path.*, 1926, 3, p. 119).
- CHARLIER et BONNET : *Revue de Chirurg.*, 1912, 11, p. 12.
- CHATELLIER (L.) : « Nævo-carcinome et épithélioma corné » (*Ann. Dermat. et Syph.*, 1924, p. 525).
- CHRÉTIEN : « Parotide » (*Diction. encycl. des Sciences méd.*).
- COHN (M.) : « Die morphologische Abgrenzung unreifer Carcinome und Sarkome unter Berücksichtigung der neueren Anschauungen über Zellen und Gewebe » (*Virch. Arch.*, 1926, 259, p. 30).
- COX (H.-H.) und SLOAN (L.-M.) : « Melanoma. Report of a case apparently primary in the jejunum » (*Journ. americ. med. Assoc.*, 1924, 82, n° 25).
- DALLA-FAVERA (B.) : « Ein Beitrag zur Kenntnis der Pigmentnävi » (*Ziegl. Beitr.*, 1908, 43, p. 43).
- DARIER (J.) : *Précis de Dermat.*, Paris, 1923.
- « Histologie pathologique de la peau d'après les travaux de M. Unna » (*Ann. de Dermat. et Syph.*, 1896, p. 98).
- « Des nævo-carcinomes » (*Bull. du Cancer*, 1913).
- « Epithéliomes malins et bénins » (17^e Congr. de Méd. Londres, 1913).

- DARIER (J.) : « Cancer des dyskératoses » (*Bull. du Cancer*, 1920).
- « Mélanoses, mélanomes et mélanosarcomes » (*Réunion dermat. Nancy*, 1925, *Bull. Soc. franç. Dermat.*, 1925).
- « Le mélanome malin mésoenchymateux » (*Bull. du Cancer*, 1925, 14, p. 221).
- DAWIDSOHN (C.) : « Das Melanom der Nebenniere » (*Path. Ges.*, 1909, p. 287).
- DAWSON (J.-W.) : « The melanomata : their morphology and histogenesis » (*Edinburgh Med. Journ.*, 1925, 32, p. 507).
- DEELMANN : « Ueber pigmentlose Naevusgeschwülste » (*Acta Dermatovener.*, 1922, 3).
- DEJUST (L.-H.) : « La mélanogenèse et les ferments cutanés » (*Ann. Dermat. et Syph.*, 1928, p. 241).
- DELAINI : « Di due sarcomi melanotici della parotide » (*Reforma Med.*, 1910, p. 792).
- DELISLE : *De la transformation maligne des nævi*, thèse de Paris, 1900.
- DIETRICH u. SIEGMUND : « Die Nebenniere und das chromaffine System » (*Henke-Lubarsch Handb. der spez. path. Anat. u. Histol.*, 8, 1926).
- DUHAMEL : *Contribution à l'étude du cancer de la parotide*, thèse de Paris, 1900.
- DUVAL (C.-W.) : « Melanoma of Vaters diverticulum » (*Journ. of exper. Med.*, 1908, 10, p. 465).
- ETIENNE (G.) : « Nævus pigmentaire verruqueux développé sur les territoires des branches du plexus cervical supérieur » (*Ann. Dermat. et Syph.*, 1894, p. 550).
- FICK (J.) : « Ueber weiche Nævi » (*Monatsh. f. prakt. Dermat.*, 48, p. 397).
- « Zur Kenntnis der weichen pigmentierten Nævi » (*Arch. f. Dermat.*, 1902, 59, p. 323).
- FILANDEAU : *Etude sur les nævi pigmentaires*, thèse de Paris, 1893.
- FISCHER (H.) : « Ein Beitrag zur Nævusfrage » (*Arch. f. Dermat.*, 1922, 140, p. 271).
- FRAENCKEL (E.) : « Ueber einen Fall von primären Melanosarkom der Schilddrüse » (*Prag. Med. Wochenschr.*, 1897).
- FÜRTH (von O.) : Physiologische und chemische Untersuchungen über melanotische Pigmente » (*Zentr. bl. f. Path.*, 1904, 15, p. 617).
- « Neuere Forschungen über die Physiologie u. die Pathologie melanotischer Pigmente » (*Wiener med. W. schr.*, 1920, n^{os} 5 u. 6).
- GILCHRIST (T.-C.) : « Sind die aus Pigmentmälern entstehenden bösartigen Neubildungen sarkomatöser oder carcinomatöser Natur ? » (*Journ. of Cut. and genit. ur. diseases*, 1899 ; ref. *Arch. f. Dermat.*, 1901, 56, p. 310).
- GOLDBLATT (M.-E.) : « Melanoma of the rectum » (*Journ. americ. med. Ass.*, 1925, 84, n^o 26).
- GOLDZIEHER (M.) : « Melanom der Nebenniere » (*Path. Ges.*, 1913, p. 213).
- HADA (B.) : « Zur Kenntnis der Melanome » (*Virch. Arch.*, 1914, 215, p. 216).
- HANSEMAN (von) : « Einige Bemerkungen über Epidermis-Carcinom » (*Berlin. klin. W. schr.*, 1907, n^o 23).
- HEINE : « Ueber Melanose und Sarkose des Augeninnerns » (*Graefe's Arch. f. Ophthal.*, 1923, 111, p. 33).
- HEINEKE (H.) : « Verletzungen und chirurg. Krankheiten der Speicheldrüsen » (*D. Chirurg.*, 1913, Lieferung 33, 2 Hälfte, 2 Teil, p. 707).
- HÉRAUX et LEMARIEY : « Sur un cas de mélanome de la muqueuse nasale » (*Soc. Anat. Paris*, in *Ann. Anat. path.*, 1927, 4, p. 195).
- HERXHEIMER (K.) u. LÖTSCH : « Neoplasmen der Haut » (*Erg. der Path.*, 1897, p. 780).

- HERXHEIMER (K.) u. BORNEMANN (W.) : « Neoplasmen der Haut » (*Ibid.*, 1906, Ergänzungsbd., p. 23).
- HERXHEIMER (K.) u. SCHMIDT (W.) : « Neoplasmen der Haut » (*Ibid.*, 1912, I, p. 550).
- HEUDORFER (K.) : « Untersuchungen über die Entstehung des Oberhautpigmentes und dessen Beziehungen zur Addison-Krankheit » *Arch. f. Dermat.*, 1921, 134, p. 339).
- HODARA : « Das Verhalten der Epithelfaserung während der Entwicklung der weichen Muttermäler und der Alveolacarcinome » (*Monatsh. f. prakt. Dermat.*, 1897, 25, p. 205).
- HOEPKE (H.) : « Die Epithelfasern der Haut und ihre Verbindungen mit dem Corium » (*Ergebn. der Anat. u. Entwicklungsgesch.*, 1924, 25, p. 185).
- HUDELO, CAILLAU et RICHON : « Etude de trois cas de nævo-carcinomes » (*Premier Congr. des Dermatol. de langue franç.*, 1921).
- HUECK (W.) : « Pigmentstudien » (*Ziegl. Beitr.*, 1912, 54, p. 68).
- JADASSOHN : « Beiträge zur Kenntnis der Nävi » (*Vierteljahrsschr. f. Dermat. u. Syph.*, 1888, 15, p. 917).
- « Bemerkungen zur Histologie des systematisierten Nävi » (*Arch. f. Dermat.*, 1895, 33, p. 355).
- JAEGER (A.) : « Die Melanosarkomatose der Schimmelpferde » (*Virch. Arch.*, 1909, 198, p. 1).
- JOLIAT : Cité par Bethollet, *Arch. de méd. expér.*, 1911, 23 (œsophage).
- JOSEF : « Ueber Nävocarcinome » (*Festschr. f. Neumann, Wien*, 1900).
- JUDALEWITSCH : « Zur Histogenese der weichen Nävi » (*Arch. f. Dermat.*, 1901, 58, p. 15).
- KAUFMANN (E.) : *Lehrb. der spez. path. Anat.*, Berlin-Leipzig, 1922.
- KAUFMANN-WOLF (M.) : « Beitrag zur Kenntnis der präcarcinomatösen Alteration bei pigmentierten Nävi » (*Arch. f. Dermat.*, 1923, 144, p. 73).
- KISSMEYER (A.) : « Die Herkunft der Nävuszellen durch das Dopa-Verfahren beleuchtet » (*Arch. f. Dermat.*, 1921, 130, p. 478).
- KNIGHT (M.-S.) : « Melanotic neoplasms of the eye » (*Journ. americ. Ass.*, 1924, 83, n° 14).
- KINDBERG (L.) et GARCIN (R.) : « Sur un cas d'épithélioma nævique avec granulie cancéreuse » (*Bull. et Mém. Soc. méd. Hôp.*, 1927, p. 1361).
- KREGLINGER (E.) : « Primäre Sarkome der Schilddrüse mit seltenen Metastasen » (*Arch. für klin. Chir.*, 1918, 111).
- KROMAYER (E.) : « Ueber Metaplasie des Epithels zu Bindegewebe in den weichen Hautnävi » (*Arch. f. Dermat.*, 1896, 37, p. 299).
- « Zur Histogenese der weichen Hautnävi. Metaplasie des Epithels zu Bindegewebe » (*Dermat. Zentr. bl.*, 1896, 3).
- « Beiträge zur Pigmentfrage. Einige epitheliale Gebilde in neuer Auffassung » (*Ibid.*, 1897).
- « Zur Erwiderung auf Ribbert's Aufsatz « Ueber das Melanosarkom » (*Ziegl. Beitr.*, 1897, 22).
- « Neue biolog. Beziehungen zwischen Epithel u. Bindegewebe. Desmoplasie » (*Arch. f. Dermat.*, 1902, 62, p. 299).
- « Zur Histogenese des Krebsstromas » (*Ztschr. f. Krebsforsch.*, 1926, 24, pl. 1).
- KRÖMER : In Veit (*Handb. f. Gynäkol.*, 4, I Teil).
- KROMPECHER : « Der Basalzellkrebs » (*Arch. f. Dermat.*, 1904, 64, p. 314).
- KYRLE : « Ueber einem Fall von Nävussarkom mit besond. Berücksichtigung der Tumormatrix » (*Arch. f. Dermat.*, 90, p. 131).

- KYBLE : « Zur Entstehung der Pigmentnævi » (*Arch. f. Dermat.*, 1913, 118, p. 319).
- LASNIER (E.-P.) : « Ueber eine elektive Färbungsmethode des braunen und des melanotischen Pigments » (*Virch. Arch.*, 1928, 266, p. 693).
- LAUWERS (K.) : « Melanosarkom » (*Geneeskundig Tijdschr. voor België*, 1910).
- LEMMEL (A.) : « Die Bedeutung der Dopa-Reaktion für die Beurteilung der Melanome » (*Z. bl. für Path.*, 1921, 32, p. 89).
- LÉRI (A.) et LIÈVRE (J.-A.) : « Nævocarcinome avec mélanodermie diffuse » (*Bull. Soc. franç. Dermat.*, 1928, n° 6).
- LEROUX et LELIÈVRE : « Epithélioma mélanique et tuberculose » (Soc. Anat. Paris, *Ann. Anat. path.*, 1927, 4, p. 96).
- LIGNAC (G.-O.-E.) : « Ueber das Vorkommen von Hautpigment in Lymphdrüsen » (*Z. bl. für Path.*, 1921, 32, p. 201).
- *Over vorming en afbraak van huidpigment*, I. D., Leyden, 1922.
- « Ueber den Chemismus und die Biologie des menschlichen Hautpigments » (*Virch. Arch.*, 1923, 240, p. 383).
- « Altes und Neues zur Hautpigmentfrage » (*Festschrif. für Morpurgo, Arch. per la scienze med.*, 1927, 50, p. 319).
- LINDBERG (K.) : « Autour de la question du pigment cutané » (*Arch. de Dermat. et Syph.*, 1923, pp. 353 et 455).
- LUBARSKY (O.) : « Die pigmentierten Sarkome » (*Erg. d. Path.*, 1895, p. 585).
- « Zur vergleichenden Pathologie der melanotischen Gevächse » (*Med. Klin.*, 1920, n° 8, p. 195).
- MANNHEIMER (M.) : « Die Literatur der letzten 10 Jahre über die bösartigen Tumore des Auges » (*Ztschr. f. Krebsforsch.*, 1922, 18, p. 1).
- MARCHAND (E.) : « Ueber die Beziehungen der path. Anat. zur Entwicklungsgeschichte, besond. der Keimblattlehre » (*Path. Ges.*, 1900, p. 38).
- MARKUS : « Melanosarcoma ovarii und Carcinoma hepatis » (*Arch. f. Gynäkol.*, 1910, 92).
- MARTINI (E.) : « Beitrag zur klinischen und anat. path. Kenntnis des Melanosarkoms » (*Ztschr. f. Krebsforsch.*, 1908, 6, p. 200).
- MASSON (P.) : « Essai sur les tumeurs nœviques » (*Bull. du Cancer*, 1921).
- « Anatomie patholog. des nævocarcinomes » (2^e Congr. des derm. et syph. de langue franç., Strasbourg, 1923, p. 85).
- « Les nævi pigmentaires » (*Ann. Anat. path.*, 1926, 3, pp. 417 et 657).
- MATSUNAGA (T.) : « Ueber diffuse Pigmentierung mit Melanin bei allgemeiner Melanosarkomatose » (*Frankf. Ztschr. f. Path.*, 1919, 22, p. 69).
- MAWAS (J.) : « Sur la signification histologique des tumeurs de la choroïde » (*Bull. et Mém. Soc. franç. Ophthal.*, 1925, 38, p. 548).
- MAWAS (J.) et VEIL (P.) : « Contribution à l'étude des nævi et des tumeurs nœviques de la paupière et de la conjonctive » (*Bull. du Cancer*, 1925, 14, p. 81).
- MAC CLELLAN : « A case which the right parotis gland, in state of melanotic enlargement, was extirpated » (*New-York Med. and phys. Journ.*, 9, p. 309).
- MEIROWSKY : « Die Entstehung des Oberhautpigmentes beim Menschen in der Oberhaut selbst » (*Mon. h. für prakt. Dermat.*, 1906, 42).
- « Ursprung und Bildung des Cutispigmentes » (*Ibid.*, 1907, 43, p. 167).
- « Die Entstehung des Oberhautpigmentes des Menschen aus der Substanz der Kernkörper » (*Ibid.*, 1907, 43).
- *Ueber den Ursprung des melanotischen Pigmentes der Haut und des Auges*, Leipzig, 1908.
- « Kritisches zur Melaningenese » (*Virch. Arch.*, 1910, 199, p. 561).

- MEIROWSKY : « Ueber die Pigmentbildung in vom Körper losgelöster Haut » (*Frankf. Ztschr. f. Path.*, 1909, 2, p. 348).
- « Das Problem der Pigmentbildung im Lichte der neueren Forschungen Blochs und seiner Mitarbeiter » (*Dermat. Zentr. bl.*, 1917, 24, p. 705).
- « Der gegenwärtige Stand der Pigmentfrage » (*Strahlentherap.*, 2. H, I, p. 104).
- « Ueber den Pigmentierungsvorgang bei der Teermelanose des Menschen » (*Virch. Arch.*, 1925, 225, p. 303).
- MEIROWSKY (E.) u. LEVEN (S.-R.) : « Ueber einen Fall von Riesennävus nebst Bemerkungen über die Aetiologie der Muttermüler » (*Arch. f. Dermat.*, 1923, 143, p. 272).
- MIESCHER (G.) : « Ein Beitrag zur epithelialen Genese der malignen Melanome der Haut » (*Zentr. bl. f. Path.*, 1919, 30 p. 353).
- « Die Pigmengenese im Auge » (*Arch. f. mikr. Anat.*, 1922, 97).
- « Die Chromatophoren in der Haut des Menschen » (*Arch. f. Derm.*, 1922, 139, p. 311).
- « Die Entstehung der bösartigen Melanome der Haut » (*Virch. Arch.*, 1927, 264, p. 86).
- « Ueber die Pathologie der Melanome » (*Verh. der dermat. Ges. 14 Kongr.*, Dresden, p. 405).
- MOLNAR : « Klinisch diagnostizierter Fall von primärem Nebennierenmelanom » (*Ztschr. f. klin. Med.*, 1913, 78).
- MONCORPS (C.) : « Studien zur Genese des normalen Oberhautpigmentes » (*Arch. f. Dermat.*, 1924, 142, p. 2).
- MOREAU (L.) : « Nævus pigmentaire de la paroi thoracique à dégénérescence maligne » (*Ann. Anat. path.*, 1927, 4, p. 455).
- NATHAN (M.) : « La mélanine et les tumeurs mélaniques de la peau » (*Ann. Anat. path.*, 1928, 5, p. 537).
- OMODEI-ZORINI (A.) : « Zur Kenntnis der Melanocytoblastome der Pia mater » (*Virch. Arch.*, 1924, 250, p. 566).
- OPPENHEIM : « Melanoblasten und Epithelfaserung » (*Verh. d. Wien. dermat. Ges.*, 1902 ; *Arch. f. Dermat.*, 1902, 61, p. 463).
- PAUTRIER (L.-M.) et LEVY (G.) : « Les échanges dermo-épidermiques et le réseau tropho-mélanique » (*Arch. de Dermat. et Syph.*, 1924, p. 700).
- QUATTRINI : « Sulla genesi della melanina dei benzopiroli » (*Giorn. ital. delle mal vener. e della pelle*, 1923, p. 20).
- REDSLOB (E.) : « Essai sur les tumeurs mélaniques de la choroïde » (*Bull. et Mém. Soc. franç. Ophthal.*, 1925, 38, p. 531).
- REINES : « Zur Kenntnis des Basalzellcarcinoms Krompechers, spez. der basozellulären Nævocarcinome » (*Ziegl. Beitr.*, 1906, 39).
- RÉMY : « Tumeur de la parotide (sarcome) » (*Bull. Soc. Anat. Paris*, 1875, p. 814).
- RENOUL : *Des épithéliomes développés sur les nævi*, thèse de Paris, 1892.
- RETTERER (E.) : « Structure et évolution du tégument externe » (*Journ. Anat. et Physiol.*, 1904).
- « Recherches expérimentales sur les rapports entre l'épithélium et le tissu réticulé » (*C. R. Assoc. Anat.*, Toulouse, 1904).
- « Des relations génétiques entre derme et épiderme » (*C. R. Soc. Biol. Paris*, 79).
- « De la structure de la cellule épidermique et des facteurs qui la modifient » (*Journ. Anat. et Physiol.*, 1908).
- RETTERER (E.) et LELIÈVRE (A.) : « Transformation des cellules épithéliales d'un épithéliome en tissu conjonctif » (*C. R. Soc. Biol.*, Paris, 1910, 68).

RIBBERT (H.) : *Geschwulstlehre*.

— « Ueber das Melanosarkom » (*Ziegl. Beitr.*, 1897, 21, p. 471).

— « Ein kleines Chromatophorom der Haut » (*Virch. Arch.*, 1912, 208, p. 360).

— « Bemerkungen zum Chromatophorum » (*Z. bl. f. Path.*, 1918, 29, p. 273).

RINDFLEISCH u. HARRIS (Th.) : « Eine melanotische Geschwulst des Knochenmarkes » (*Virch. Arch.*, 1886, 103, p. 344).

RODRIGUET : *Contribution à l'étude du sarcome de la parotide (sarcome pur)*, thèse de Paris, 1890.

SCHIECK : « Das Melanosarkom des Uvealtrakts in seinen verschiedenen Erscheinungsformen » (*Graëfe's Arch. für Ophtalm.*, 1905, 60).

— *Das Melanosarkom als einzige Sarkomform des Uvealtrakts*, Wiesbaden, 1906.

SCHMIDT : « Ein Beitrag zum Melanosarkom der Nebenniere » (*Frankf. Ztschr. f. Path.*, 1912, 9).

SCHREIBER (L.) u. SCHNEIDER (P.) : « Eine Methode zur Darstellung von Pigmenten in ihrer farblosen Vorstufen mit besond. Berücksichtigung des Augen- u. Hautpigmentes » (*Münch. Med. W. schr.*, 1908, n° 37, p. 1918).

SCHÜMANN : « Melanosarkom des Naseninnern. Melanosarkom der Ohrmuschel » (*Münch. Med. W. schr.*, 1909, n° 9, p. 479).

SOLDAN : « Ueber die Beziehungen der Pigmentmaler zur Neurofibromatose » (*Arch. f. klin. Med.*, 1899, 59, p. 161).

SPENCER (W.-G.) : « Melanosis » (*Brit. Med. Journ.*, nov. 1923).

STAEMLER (W.) : « Untersuchungen über autogene Pigmente » (*Virch. Arch.*, 1924, 253, p. 459).

STEDEN (E.) : « Ueber die epitheliale Genese des Pigmentnävus » (*Frankf. Ztschr. f. Path.*, 1922, 27, p. 64).

STERNBERG (C.) : « Demonstration eines primären Melanosarkoms der Meningen » (*Path. Ges.*, 1907, p. 167).

STÖCKENIUS (W.) : « Ueber den geweblichen Aufbau des weichen Nävus » (*Virch. Arch.*, 1925, 255, p. 384).

STRANZ (H.) : « Zur Kenntnis der blauen Nävi » (*Arch. f. Dermat.*, 1924, 147, p. 131).

SZILY (von A.) : *Ueber die Entstehung des melanotischen Pigmentes im Auge der Wirbeltierenembryonen und im Choroidealsarkom*, Bonn, 1911.

TAKASIMA (K.) : « Zur Frage des Melanins, besonders über das Melanoblastensystem » (16 te. Tagung d. Japan. Pathol. Gesell., Tokio, 1926; ref. *Z. bl. f. Path.*, 1927, 40, p. 87).

THIRIAR : « Tumeur mélanique de la parotide » (*Presse médic. Belge*, 1888, 40, p. 361).

THOMSON : « A melanotic sarcoma of parotid gland and cervical glands removed by operation » (*Transact. of the med. chir. Soc. of Edinburgh*, 1902-1903, 22, p. 87).

TIÈCHE (M.) : « Ueber benigne Melanome (Chromatophorome) der Haut, « blauer Nævus » (*Virch. Arch.*, 1906, 186, p. 212).

TREUHERZ (W.) : « Zur Kenntnis der melanotischen Tumoren » (*Zt. schr. f. Krebsforsch.*, 1921, 18, p. 73).

— « Beitrag zur Kenntnis der melanotischen Tumoren » (*Dermat. W. schr.*, 1921, 71, n° 48).

UNNA : « Nävi und Nävocarcinome » (*Berlin. klin. W. schr.*, 1893, p. 14).

— *Histopathologie der Hautkrankheiten*, 1894.

- UNNA : « Zur epithelialen Abkunft der Nävuszellen » (*Virch. Arch.*, 1896, 143, p. 224).
- « Die epitheliale Natur der Nävuszellen » (*Verhandl. d. anatom. Kongr. Gent. Anatom. Anzeig.*, 1897, 13, Erg. Hft).
- *Atlas zur Pathologie der Haut*, 1901.
- « Diskussionsbemerkung » (*Verhandl. d. Dermatol. Sekt. d. 17. internation. Kongr. London*, 1913; ref. *Arch. f. Derm.*, 1914, 117).
- VALUDE (E.) et D'AUTREVAUX (Y.) : « Nævocarcinome achrome de la conjonctive bulbaire » (*Ann. d'Oculist.*, 1926, p. 262).
- VEIL (P.) : *Les tumeurs næviques des paupières et de la conjonctive*, thèse de Paris, 1925.
- VIRCHOW (R.) : « Die pathologischen Pigmente » (*Virch. Arch.*, 1849, 1, p. 402).
- *Die krankhaften Geschwülste*, 1863.
- WATZOLD (P.) : « Die Gewächse des Auges » (*Erg. d. Pathol.*, 1927, 21 ter, Jahrg. Ergänzt., Bd. I).
- WATZOLD (P.) und GYOTOKU (K.) : « Zur Pathogenese des Aderhautsarkoms » (*Graefe's Arch. f. Ophtalm.*, 1928, 120, p. 209).
- WALTHARD (B.) : « Zur Dopa-Frage » (*Frankf. Z. schr. f. Path.*, 1926, 33, p. 141).
- WEINMANN : « Ueber melanotische Geschwülste im Zentralnervensystem » (*Z. schr. f. die gesamt. Neurol. u. Psych.*, 1923, 85, p. 508).
- WHITEFIELD : « On the origin of the so-called nævus-cells of soft moles and the formation on the malignant growths derived from them » (*Brit. Journ. of Dermat.*, 1900, p. 268).
- « Genese der weichen Nævi, des Nævocarcinoms und der Paget' schen Krankheit » (*Royal Soc. of Med.*, 1913).
- WIENER : « Ueber ein Melanosarkom des Rectums und die melanotischen Geschwülste im Allgemeinen » (*Ziegl. Beitr.*, 25, p. 322).
- WIETING und HAMDI : « Ueber die physiologische und pathologische Melaninpigmentierung und den epithelialen Ursprung der Melanoblasten. Ein primäres Melanoblastom der Gallenblase » (*Ziegl. Beitr.*, 1907, 42, p. 23).
- WILDI : « Ein Fall von Melanosarkom der Iris » (*Klin. Monatsbl. f. Augheilk.*, 1924, 73, p. 339).
- WOLFRUM (M.) : « Die Geschwülste des Uvealtractus » (*Erg. d. Path.*, 1914, 16, Erg. Bd.).
- ZIELER : « Ueber die experimentelle Erzeugung eines Nævus pigmentosus » (*Path. Gesell.*, 1907, p. 261).
- ARNSTEIN : « Ueber den sog. « Schneeberger Lungenkrebs » » (*Path. Gesell.*, 1913).
- BLOCH (Br.) : « Diskussionsbemerkung » (*Verhandl. d. Deutsch. Dermat. Gesell. 14 ter. Kongr. Dresden*, p. 410).
- BOSTRÖM (E.) : *Der Krebs des Menschen*, Thieme, Leipzig, 1928.
- DU BOIS (C.) : « Etude histologique d'un lentigo » (*Ann. d. Derm. et Syph.*, 1914, 5^e série, t. 5).
- GINSBERG (S.) : « Uvea », in *Henke-Lubarsch. Handbch. d. spez. Path. Anat. u. Histol.*, 1928, 11, I Teil, Auge.
- KROMPECHER (E.) : « Ueber Verbindungen, Uebergänge und Umwandlungen zwischen Epithel, Endothel und Bindegewebe bei Embryonen niederer Wirbeltiere und Geschwülste » (*Ziegl. Beitr.*, 1904, 37).
- RISEL : « Diskussionsbemerkung » (*Path. Gesell.*, 1913).

NIORT. — IMP. TH. MARTIN
